

Klinische Aspecten van de Prenatale Diagnostiek

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT TE ROTTERDAM
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
PROF. DR. B. LEIJNSE
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATSVINDEN OP
WOENSDAG 17 DECEMBER 1975
DES NAMIDDAGS TE 3.00 UUR PRECIES

DOOR

MILENA GABRIELA JOSEFA JAHODOVA
geboren te Praag

1975
ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM

Promotores: Prof. Dr. A.C. Drogendijk
Dr. H.C.S. Wallenburg

Co-referenten: Prof. Dr. H. Galicard
Prof. Dr. H.K.A. Visser
Prof. Dr. A.L.C. Schmidt

VOORWOORD

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd uitgevoerd in de afdeling Obstetrie en Gynaecologie (Hoofd: Prof.Dr.A.L.C. Schmidt, later Prof.Dr.A.C. Drogendijk), in nauwe samenwerking met de afdeling Celbiologie en Genetica (Hoofd: Prof.Dr. H. Galjaard) en de Afdeling Kindergeneeskunde van de Erasmus Universiteit Rotterdam (Hoofd: Prof.Dr.H.K.A. Visser). Hiermee wil ik allen die hebben meegewerkt aan het tot stand komen van dit proefschrift bedanken.

Prof.Dr.A.C.Drogendijk, die mij de gelegenheid gaf dit materiaal te bewerken en zich als promotor ingezet heeft bij de voltooiing van dit proefschrift.

Dr.H.C.S. Wallenburg, die als promotor het basisidee van dit proefschrift geopperd heeft en bij het uitwerken van dit werk zijn steun en medewerking heeft verleend.

Prof.Dr. H. Galjaard ben ik zeer erkentelijk voor het feit dat hij mij betrokken heeft bij het Rotterdamse begin van de prenatale diagnostiek, voor zijn grote belangstelling voor de klinische aspecten van dit onderzoek en dat hij samen met Prof.Dr. A.L.C. Schmidt en Prof.Dr.H.K.A. Visser dit proefschrift als coreferent heeft willen beoordelen.

Prof.Dr.H.K.A. Visser, die bij de opzet van het onderzoek zijn stimulerende adviezen gaf.

Collega J.W. Mettau, die het naonderzoek van de kinderen met mij uitvoerde en vanuit pediatriesch oogpunt vele problemen heeft toegelicht.

Dr. M.F. Niermeijer en Dr.E.S. Sachs die deskundige adviezen hebben verstrekt en de nodige gegevens beschikbaar stelden.

Mijn dank vooral ook voor de vriendschappelijke geest, waardoor de dagelijkse samenwerking zo plezierig wordt gemaakt.

Mevr. C. Tichelaar-Klepper, Mevr. G. Olyhoek-Griffioen

en Mevr. A.M. Zandvoord-Waayers, die met grote toewijding de celkweken hebben uitgevoerd.

Dr. W.J. Kleijer, die het biochemische gedeelte van het onderzoek verzorgde.

Dr. A.M. Hagemeyer-Hausman (Afdeling Cytogenetica) en haar medewerkers, die het chromosomenonderzoek uitvoerden.

Dr. J.F. Koster (Afdeling Biochemie), die de enzymdiagnostiek bij de patiëntjes verrichtte.

Dr. J.L.J. Gaillard (Afdeling Pathologische Anatomie), die het morfologisch onderzoek van het abortusmateriaal verrichtte.

De collegae Stafgynaecologen Mevr.Dr. I. van Gent, Dr. F.J.J. van Assen en Dr.J.W. Wladimiroff, die veel begrip hebben getoond voor mijn werkzaamheden en de afgelopen maanden een deel van mijn klinische taak hebben overgenomen.

De collegae gynaecologen, huisartsen, genetici, kinderartsen in Nederland die met belangstelling het onderzoek hebben gevolgd en patiënten instuurden.

Het verpleegkundige en administratieve personeel van de afdeling en de polikliniek Obstetrie en Gynaecologie en de operatiekamers, voor hun opvang van de patiënten en hun hulp bij het uitvoeren van de amniocentesen. Mevr.H.F. Spijker, Hoofd van de Grafische Studio van de Audio Visuele Dienst, die de tekeningen verzorgde en zich persoonlijk ingespannen heeft voor het uitvoeren van de omslag.

Mevr.J.C.E. Brons-Guidotti die met veel geduld en grote aandacht dit proefschrift heeft getypt.

Mevr. E.S. Kramer en Mevr. M. Goossens-Kruijtzter, voor de geboden hulp bij het completiseren van de literatuurlijst.

Tenslotte wil ik mijn dank uitspreken aan allen die door hun belangstelling steun hebben verleend bij het tot stand komen van dit proefschrift.

INHOUDSOPGAVE

Hoofdstuk 1

Inleiding en vraagstelling	1
----------------------------	---

Hoofdstuk 2

Indicaties voor prenatale diagnostiek	7
---------------------------------------	---

Inleiding	7
-----------	---

1	Indicaties tot prenataal onderzoek wegens verhoogde kans op chromosomale afwijkingen	8
	a) verhoogd risico t.g.v. de leeftijd van de moeder	9
	b) herhalingsrisico voor het syndroom van Down t.g.v. een trisomie 21 bij ouders met normaal karyotype	11
	c) ouders met een normaal chromosomenpatroon en een kind met Down's syndroom t.g.v. een translocatie	12
	d) één van de ouders heeft een afwijkend chromosomenpatroon	12
2	Indicaties voor prenatale geslachtsbepaling bij (vermoedelijk) draagsterschap van de moeder voor een X-gebonden ziekte	14
3	Indicaties wegens herhalingsrisico van een erfelijke stofwisselingsstoornis	17
4	Indicaties wegens verhoogd risico op open defecten van de neurale buis (anencefalie en spina bifida)	19
5	Samenvatting van de klinische indicaties	22
<u>Hoofdstuk 3</u>		
	Amniocentese in de vroege zwangerschap	27
A	Literatuuroverzicht	27
B	Eigen materiaal	35
	1) uitvoering van de amniocentese	35
	2) resultaten van 270 amniocentesen voor prenatale diagnostiek	40

3) complicaties na 270 amniocentesen voor prenatale diagnostiek	43
4) discussie	46
<u>Hoofdstuk 4</u>	
Resultaten en consequenties van prenatale diagnostiek	51
Inleiding	51
A Resultaten van de prenatale diagnostiek in de verschillende indicatiegroepen	51
1) gevorderde leeftijd van de zwangere	51
2) herhalingsrisico van Down's syndroom, niet veroorzaakt door een erfelijke trans- locatie	54
3) verhoogd risico op een kind met een chro- mosoomafwijking t.g.v. een gebalanceerde translocatie of mozaïcisme bij één van de ouders	58
4) prenatale diagnostiek van erfelijke stof- wisselingsstoornissen	61
5) resultaten van prenatale geslachtsbe- paling bij verhoogd risico op een geslachtsgebonden erfelijke ziekte	64
6) prenatale diagnostiek bij verhoogd risico op open defecten van de neurale buis	66
B Problematiek van de selectieve abortus en begeleiding na de abortus	68
Discussie	73
<u>Hoofdstuk 5</u>	
Het uitvoeren van een selectieve abortus in het tweede trimester	80
A Literatuuroverzicht	80
Inleiding	
1) abortus artificialis door middel van in- stillatie van een hypertone oplossing in de amnionholte	81

2) stimulatie van het myometrium	86
3) hysterotomie	90
B Eigen materiaal	93
Intra-amniotische instillatie van hypertone zoutoplossing	95
Intra-uteriene toediening van Prostaglan- dines	97
Abdominale hysterotomie	100
Laminariastiften en oxytocinestimulatie	101
Conclusie	102
<u>Hoofdstuk 6</u>	
Naonderzoek van kinderen geboren na amniocentese in de vroege zwangerschap	103
1 Methode van onderzoek	104
2 Resultaat van het onderzoek van de kinderen	107
a) kinderen geboren na onderzoek wegens ge- vorderde leeftijd van de moeder	108
b) kinderen geboren na onderzoek wegens her- halingsrisico op chromosomale afwijkingen	111
c) kinderen geboren na prenatale geslachts- bepaling	115
d) kinderen geboren na onderzoek wegens herhalingskans op erfelijke stofwisselings- stoornissen	115
Samenvatting	119
Summary	127
<u>Literatuurlijst</u>	134

HOOFDSTUK 1

Inleiding en vraagstelling

Gedurende de laatste decade is er een toenemende aandacht voor aangeboren afwijkingen. Dit kan mede worden verklaard door het feit dat in onze Westerse samenleving de morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van infectie-ziekten, voedingsstoornissen en vitaminedeficiëntie voor een belangrijk deel zijn teruggedrongen. Hierdoor zijn relatief de aangeboren afwijkingen vooral voor de kinderarts een steeds belangrijker rol gaan spelen. Op het ogenblik wordt aangenomen dat 20 tot 25 % van de kindersterfte op aangeboren afwijkingen berust en deze afwijkingen vormen ook een belangrijk deel van de pediatrische poliklinische en klinische behandelingen (+ 30 %, Clow e.a., 1973). Dankzij ontwikkelingen in biochemie, celbiologie en genetica is voor steeds meer erfelijke aangeboren afwijkingen de precieze aard van het genetische defect vastgesteld, wat weer tot een verbetering van de diagnostiek heeft geleid. Het gebruik van geavanceerde analysemethoden, al dan niet gecombineerd met screening van bepaalde bevolkingsgroepen op grotere schaal, heeft ertoe bijgedragen dat steeds meer patiënten met een aangeboren afwijking vroegtijdig worden gediagnostiseerd.

Ook van de kant van de ouders is er een toenemende belangstelling voor aangeboren afwijkingen en erfelijkheid. Met het verminderen van het aantal kinderen per gezin besteden steeds meer echtparen grotere aandacht aan de kansen op afwijkingen bij hun kind. Ouders die reeds een of meer gehandicapte kinderen ter wereld brachten, willen weten wat het herhalingsrisico is bij een eventuele volgende zwangerschap en welke preventieve maatregelen mogelijk zijn. Ook echtparen in wier familie patiënten met bepaalde afwijkingen voorkomen stellen vragen over risico's voor

hun eigen nageslacht. Bovendien is er een categorie volwassenen die zelf een aangeboren afwijking heeft en die nu bezorgd is voor een herhaling bij eigen kinderen. Dit alles impliceert dat in elk echelon van de geneeskundige zorg steeds meer vragen worden gesteld over uiteenlopende facetten als zwangerschap, bevalling, oorzaken van lichamelijke en geestelijke handicaps, overervingspatronen, herhalingsrisico's en mogelijkheden van preventie, behandeling en begeleiding.

Van overheidswege bestaat eveneens een toenemende belangstelling voor de mogelijkheden van preventie van aangeboren afwijkingen. In veel gevallen betekent dit immers veel leed, een vroege dood of een langdurig ernstig gehandicapt bestaan voor de betrokkene en veel verdriet voor de naaste familieleden. De medische en psychosociale begeleiding van de vele ernstig gehandicapten betekent bovendien een zware verantwoordelijkheid voor de overheid, die immers de benodigde personele en materiële voorzieningen moet kunnen garanderen.

Op grond van het onderzoek van Shapiro e.a. (1962) kan geschat worden dat 10 - 15 % van alle herkende zwangerschappen eindigt in een spontane abortus. In Nederland zouden dan \pm 20.000 zwangerschappen per jaar in een spontane abortus eindigen. Reeds in 1943 toonden Hertig en Sheldon aan, dat in ongeveer 60 % van alle spontane abortus ernstige afwijkingen aanwezig waren. Meer recente onderzoeken hebben betrekking op het percentage abortus waarin chromosomale afwijkingen in het abortusmateriaal werden gevonden. Volgens Dhadiel e.a. (1970) is dit percentage 46 in het eerste en 15 in het tweede trimester; Stenchever e.a. (1967) geven op 15 % voor het eerste en 1.6 % voor het tweede trimester. In het onderzoek van Carr (1967) blijkt het 22 % te zijn voor beide trimesters samen. In een uitgebreid onderzoek komen Boué en Boué (1973) zelfs op 64 % chromosoomafwijkingen in het eerste trimester abortus. De natuur

zorgt hier als het ware zelf voor een zekere selectie. Toch worden er jaarlijks in ons land 8.000 tot 12.000 kinderen geboren met een meer of minder ernstige aangeboren afwijking. Sommige daarvan gaan gepaard met dermate ernstige stoornissen in meerdere organen dat het kind kort na de geboorte overlijdt. Andere afwijkingen manifesteren zich echter pas kortere of langere tijd na de geboorte en leiden soms tot een jarenlang gehandicapt bestaan. Vaak betreft het een combinatie van afwijkingen in meerdere orgaansystemen. Soms is de aangeboren afwijking beperkt tot één orgaan of orgaansysteem. De kans die elk echtpaar heeft om een kind ter wereld te brengen met een aangeboren afwijking is gemiddeld 4 tot 7 %, (Warkany, 1971).

De aangeboren afwijkingen kunnen in de volgende vier categorieën worden ingedeeld:

- stoornissen in de embryonale ontwikkeling welke leiden tot aangeboren misvormingen (2,5 tot 4 %).
- chromosoom afwijkingen (0,5 %).
- genmutaties welke leiden tot erfelijke aandoeningen, o.a. erfelijke stofwisselingsziekten (1 %).
- afwijkingen ten gevolge van complicaties tijdens zwangerschap of partus.

De oorzaken van de aangeboren afwijkingen in de eerste drie categorieën zijn nog zeer onvolledig bekend en daardoor is gerichte preventie van het ontstaan niet mogelijk. Uiteraard dienen risicofactoren, waarvan bekend is dat zij tot genmutaties, chromosoomafwijkingen of embryonale ontwikkelingsstoornissen aanleiding kunnen geven, zoveel mogelijk te worden vermeden. Vaccinatie tegen rubella, het vermijden van röntgenstraling tijdens de vroege zwangerschap en het vermijden van gebruik van geneesmiddelen zijn voorbeelden van een dergelijke preventie. Wat betreft de vierde categorie aangeboren afwijkingen spreekt het vanzelf dat een optimale prenatale controle en begeleiding

van de partus aan de preventie van deze vorm van aangeboren afwijkingen bijdraagt.

Het ontstaan van verreweg de meeste aangeboren afwijkingen kunnen we echter niet voorkómen. Bovendien maakt de complexe aard van de meeste aangeboren afwijkingen therapie onmogelijk. Ook voor de toekomst mag niet worden verwacht dat bijvoorbeeld chromosoomafwijkingen of genmutaties zullen kunnen worden gecorrigeerd. Gelukkig kunnen op dit ogenblik dankzij ontwikkelingen in de chirurgische techniek een aantal ernstige aangeboren misvormingen worden behandeld, zoals sommige congenitale hartgebreken, sommige atresieën, skeletafwijkingen en gespleten verhemelte. Voor een klein aantal erfelijke stofwisselingsstoornissen is het mogelijk het ontstaan van ernstige lichamelijke en geestelijke handicaps te vermijden door het tijdig instellen van een bepaald diëet of hormoontherapie. Voor het overgrote deel van de erfelijke stofwisselingsziekten is geen goede behandeling mogelijk.

Ouders en deskundigen zullen bij de geboorte van een kind met een aangeboren afwijking in de eerste plaats geïnteresseerd zijn in een zo goed mogelijke begeleiding van de patiënt. In tweede instantie zullen vooral de ouders zich afvragen of er bij een eventuele volgende zwangerschap een kans op herhaling bestaat. Om hierover een juiste voorlichting te kunnen geven is een exacte diagnose van de betrokken aangeboren afwijking essentieel. Daarbij moet verder nagegaan worden of er al dan niet sprake is van een erfelijke aandoening, en welk overervingspatroon de aandoening in dat geval heeft. Hiervoor is naast een familie-anamnese soms stamboomonderzoek noodzakelijk. Voor een aantal afwijkingen wordt de voorlichting over herhalingsrisico's gebaseerd op empirische gegevens welke zijn verkregen uit bevolkingsonderzoek.

Goede genetic counseling houdt in dat in herhaalde gesprekken aan ouders informatie wordt gegeven over de

precieze aard van de aangeboren afwijking, de grootte van het herhalingsrisico, en de mogelijkheid van preventieve maatregelen. In geval van erfelijke aandoeningen zal tevens aandacht moeten worden besteed aan risico's die andere familieleden van het betrokken echtpaar eventueel hebben. Wanneer het (herhalings)risico op een kind met een ernstig aangeboren afwijking groot is, en ouders hiervan ook op de hoogte worden gesteld, zullen velen van verder nageslacht afzien. Deze beslissing is echter niet gemakkelijk, vooral niet voor ouders die nog geen gezonde kinderen hebben.

Gelukkig zijn er de laatste jaren nieuwe perspectieven gekomen, dankzij de mogelijkheid van prenatale diagnostiek van sommige aangeboren afwijkingen in de vroege zwangerschap. Door middel van vruchtwatercelonderzoek is het mogelijk chromosoomafwijkingen, het geslacht, een 50-tal erfelijke stofwisselingsziekten en sluitingsdefecten van de neurale buis in de periode van de 15e tot de 20e week van de zwangerschap vast te stellen. Wanneer bij het vruchtwatercelonderzoek zal blijken dat de ongeboren vrucht aan één van deze ernstige aangeboren afwijkingen lijdt, dan kunnen de ouders om beëindiging van de zwangerschap verzoeken en daarmee de geboorte van een (volgend) ernstig gehandicapt kind voorkomen.

In een toenemend aantal Noord-Amerikaanse en Europese centra werd de laatste jaren steeds meer ervaring opgedaan met dit prenatale onderzoek in de vroege zwangerschap. Uit een recente enquête door Galjaard (1975) blijkt dat in verschillende Europese centra ruim 5.000 prenatale analyses zijn verricht waarbij in bijna 300 gevallen de zwangerschap werd onderbroken in verband met een ernstige afwijking bij een ongeboren vrucht. Analyse van het abortusmateriaal en onderzoek van pasgeborenen na prenataal onderzoek toonde zowel in deze Europese serie als in de door Milunsky (1973) beschreven Noord-Amerikaanse serie de

betrouwbaarheid van dit onderzoek aan.

Door de eigen groep in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt en de Medische Faculteit van de Erasmus Universiteit werden tot heden ruim 500 prenatale analyses bij zwangeren met een verhoogd risico op een kind met een aangeboren afwijking verricht. Over het analytisch gedeelte van het prenataal onderzoek is recent door Niermeijer (1975) gerapporteerd.

Dit proefschrift is beperkt tot de klinische aspecten van de prenatale diagnostiek, in het bijzonder van die gevallen waar na het prenatale onderzoek het kind reeds geboren is. Dit betrof tot eind 1974 ruim 250 gevallen. In deze studie wordt aandacht besteed aan de indicatiestelling en aan de punctietechniek en de eventuele complicaties daarvan. Wij hebben ernaar gestreefd om in geval van een afwijkende vrucht selectieve abortus uit te voeren voordat de zwangere kindsbewegingen voelt. De techniek van selectieve abortus ervan wordt besproken. Tenslotte werd onderzocht of de amniocentese in de vroege zwangerschap eventueel afwijkingen of ontwikkelingsstoornissen bij kinderen geboren na prenataal onderzoek zou kunnen veroorzaken.

Voor een goed overzicht en mogelijkheid tot vergelijken met de literatuur hebben wij gemeend het begrip abortus, ongeacht de in Nederland thans geldende nomenclatuur, te moeten hanteren tot de grens van 28 weken.

De mogelijkheden van prenatale diagnostiek met de consequenties die daaruit kunnen voortvloeien brengen uiteraard ook ethische problematiek met zich mee. In dit proefschrift hebben wij ons echter beperkt tot de klinische aspecten van de amniocentese in de vroege zwangerschap bij vrouwen met een verhoogd risico op een kind met een ernstige aangeboren afwijking.

HOOFDSTUK 2

INDICATIES VOOR PRENATALE DIAGNOSTIEK

Inleiding

De prenatale diagnostiek van aangeboren afwijkingen heeft in enkele jaren belangrijke ontwikkelingen doorgemaakt. De aanzet werd reeds in 1956 gegeven door Fuchs en Riis, die het vrouwelijke geslacht van een foetus konden aantonen door het vaststellen van de aanwezigheid van een Barr lichaampje in de vruchtwatercellen. Deze methode werd in 1964 door hen toegepast bij 13 zwangere draagsters van hemofilie A voor prenatale geslachtsbepaling van de foetus. In geval van een mannelijke vrucht werd de zwangerschap onderbroken (Riis en Fuchs, 1966).

Hoewel verschillende onderzoekers reeds de mogelijkheid van chromosoomonderzoek van vruchtwatercellen naar voren hadden gebracht (Jacobson, 1965; Thiede e.a., 1966) slaagden Steele en Breg (1966) gevolgd door Jacobson en Barter (1967) er als eersten in een karyogram van gekweekte vruchtwatercellen te vervaardigen. De eerste voorbeelden van prenatale diagnostiek van Down's syndroom (mongolisme) werden kort daarna gepubliceerd (Ferguson-Smith e.a., 1971; Nadler, 1968; Queenan, 1970; Valenti e.a., 1969).

Nadler (1968) beschreef als eerste enzymonderzoek van gekweekte en niet gekweekte vruchtwatercellen. Daarna werd voor een toenemend aantal erfelijke stofwisselingsziekten, waarvan het enzymdefect in vruchtwatercellen aantoonbaar is, eveneens prenatale diagnostiek mogelijk.

Door de mogelijkheid van bepaling van het alfa-foetoproteïne in het vruchtwatersupernatans (Brock en Sutcliffe, 1972) konden de indicaties voor prenatale diagnostiek verder worden uitgebreid met de detectie van open defecten

van de neuraalbuis.

Vroege prenatale diagnostiek heeft het mogelijk gemaakt een aantal ernstige aangeboren afwijkingen bij de foetus tijdens de zwangerschap op te sporen en in die gevallen de geboorte van een ernstig gehandicapt kind te voorkomen. Bij elke zwangerschap is een zeker risico op aangeboren afwijkingen aanwezig. Dit risico bedraagt 4 - 6 % voor alle soorten congenitale afwijkingen tezamen, voor elke afwijking afzonderlijk is het zeer laag en wel beneden 1 %. In de Nederlandse populatie wordt het algemene risico op een chromosomale afwijking geschat op 1 : 200 levend geboren. In een recente populatiestudie van Jacobs e.a. (1974) werden bij karyotyperen van 11.680 pasgeborenen in Schotland 78 chromosomale afwijkingen (0,66 %) gevonden. Het populatierisico op chromosomale afwijkingen vormt op zichzelf géén indicatie tot het verrichten van prenatale diagnostiek. De daarvoor benodigde faciliteiten zijn niet aanwezig. Daarnaast moet rekening worden gehouden met het eventuele risico dat de voor de diagnostiek noodzakelijke amnionpunctie, met zich meebrengt; deze zou volgens verschillende onderzoekers een kans op abortus geven van ongeveer 1 % (Burton e.a., 1974; Epstein e.a., 1972; Milunsky, 1973; Valenti e.a., 1969). Voor een juiste evaluatie van dit risico moet echter wel rekening worden gehouden met het percentage zwangerschappen dat zonder amniocentese in de periode van de 14e-16e week spontaan eindigt (Shapiro e.a., 1962). Uit onderzoek van grotere series prenatale analyses (Galjaard, 1975) blijkt het percentage abortus na amniocentese niet hoger dan het percentage dat normaliter geldt voor deze periode van de zwangerschap.

1 Indicaties tot prenataal onderzoek wegens verhoogde kans op chromosomale afwijkingen.

Op drieërlei wijze kan het risico op een chromosomale

afwijking van de foetus verhoogd zijn: door gevorderde leeftijd van de moeder, na eerdere geboorte van een kind met het syndroom van Down in hetzelfde gezin en bij een afwijking in het chromosomenpatroon van één der ouders.

a Verhoogd risico ten gevolge van de leeftijd van de moeder.

Reeds sinds 1933 (Penrose) is bekend dat de kans op een kind met het syndroom van Down (mongolisme) samenhangt met de leeftijd van de moeder. Het betreft hier een trisomie 21, die waarschijnlijk ontstaat door nondisjunction tijdens de meiose bij de geslachtsceelvorming of tijdens de eerste deling van de zygote. Een positieve relatie tussen toenemende leeftijd van de moeder en stijgende frequentie in de geboorte van kinderen met het syndroom van Down werd ook door anderen waargenomen (Akesson en Forssman, 1966; Collman en Stoller, 1962; Penrose, 1954; Swaak, 1967). Tabel 1 geeft de consequenties van deze relatie weer voor de Nederlandse situatie. Het werkelijke aantal kinderen dat jaarlijks in ons land met een Down's syndroom wordt geboren is niet bekend.

Tabel 1 Geschatte frequentie van het Down syndroom verdeeld naar leeftijd van de moeder.

leeftijd zwangere	kans op Down's syndroom	aantal geborenen in Nederland	verwachte aantal kin- deren met Down's syn- droom
< 30 jr	1 : 3000	164.258	55
30-34 jr	1 : 600	33.538	56
35-39 jr	1 : 280	12.621	45
40-44 jr	1 : 70	3.512	50
45-49 jr	1 : 40	204	5

(Cijfers van 1972 (C.B.S.) en risico's ontleend aan Porter, 1968)

Uit een latere publicatie van Penrose en Smith (1966) blijkt, dat bij oudere moeders ook de frequentie van spontane abortus stijgt en dat bij chromosomenonderzoek van het abortusmateriaal een hogere frequentie van numerieke afwijkingen in de chromosomen werd gevonden. Aangetoond is dat ook de frequentie van numerieke afwijkingen van andere autosomen, zoals trisomie 13-15 (het syndroom van Patau), trisomie 18 (het syndroom van Edwards), stijgt met toenemen van de leeftijd van de moeder, evenals de frequentie van aneuploidie der geslachtschromosomen: 47 XXY, 47 XXX (Taylor, 1968; Court Brown e.a., 1969). Vijftig procent van alle kinderen met Down's syndroom werd in de zestiger jaren geboren bij vrouwen ouder dan 35 jaar. Vrouwen van deze leeftijd maakten 13,5 % uit van alle zwangeren in die jaren (Penrose en Smith, 1966). De laatste jaren is er een daling van het aantal zwangerschappen in deze leeftijdsgroep.

In het algemeen wordt gevorderde leeftijd van de zwangere als een indicatie voor prenataal chromosoom onderzoek beschouwd. De vraag is bij welke leeftijd de grens moet worden gesteld. Is het verantwoord alleen bij zwangeren boven de veertig jaar prenataal onderzoek te verrichten, zoals geadviseerd werd door Heller (1971), Nadler (1969), Queenan (1970), of moet men de leeftijdsgrens van de indicatie verlagen tot 35 jaar, zoals aangeraden door Bartsch e.a. (1974) en Burton e.a. (1974).

Het lijkt wel zeer arbitrair zich precies aan een leeftijd te binden. Het ouder worden is een biologisch gebeuren dat geleidelijk aan voortgaat en niet abrupt begint met bijvoorbeeld de veertigste verjaardag. Sterke vrees voor een afwijking van de foetus bij zwangeren jonger dan 40 jaar die bekend zijn met het verhoogde risico, kan volgens sommigen de indicatiestelling uitbreiden (Valenti, 1969). Wij hebben in ons centrum voorlopig de grens gesteld bij 38 jaar, omdat wij het risico van ongeveer 1 % aanhouden

als grens; bovendien blijkt vanaf + 38 jaar de kans op nondisjunction extra toe te nemen (Pfeiffer e.a., 1973). Aan de andere kant wordt men gelimiteerd door de capaciteit van het laboratorium. De grens van 38 jaar wordt ook door Epstein e.a. (1972) en Edwards (1974) aangehouden.

b Herhalingsrisico voor het syndroom van Down ten gevolge van een trisomie 21 bij ouders met normaal karyotype.

Sinds het werk van Carter en Evans (1961) en Stene (1970) is er verandering gekomen in de genetic counseling van ouders met een normaal chromosomenpatroon, die een kind met trisomie 21 hebben gekregen. Zij toonden aan dat de herhalingskans van de geboorte van een kind met trisomie 21 bij jonge moeders aanzienlijk groter is dan het populatierisico. Zo bedraagt bijvoorbeeld het herhalingsrisico voor een vrouw jonger dan 25 jaar met een kind met trisomie 21 1-2 %, dat is vijftig keer groter dan het populatierisico voor deze leeftijdsgroep. Voor vrouwen tussen de 25 en 35 jaar zou het herhalingsrisico gelijk zijn aan het populatierisico. Ook Mikkelsen en Stene (1970) tonen aan dat de geboorte van een kind met een trisomie 21 bij een moeder jonger dan 30 jaar de kans op herhaling doet toenemen tot 1 à 2 %. Vrouwen beneden de 30 jaar komen na de geboorte van een mongoloid kind wegens dit herhalingsrisico in aanmerking voor prenataal onderzoek. In de groep moeders tussen de 30 en 35 jaar zal het in vele gevallen moeilijk zijn de ouders ervan te overtuigen dat zij in vergelijking met de populatie geen verhoogd risico hebben. Vaak zal men dan om psychologische redenen, ook wanneer het risico minder lijkt dan 1 %, toch een prenataal onderzoek verrichten.

Het herhalingsrisico na de geboorte van een kind met een trisomie van een ander autosoom dan chromosoom 21 is minder goed bekend. Bell en Cripps (1974) en Machin (1974) stellen voor in al deze gevallen prenatale diagnostiek in de volgende zwangerschap aan te bieden.

c Ouders met een normaal chromosomenpatroon en een kind met Down's syndroom ten gevolge van een translocatie.

Het herhalingsrisico van het Down's syndroom ten gevolge van ongebalanceerde sporadische translocatie is zeer klein (Gardner en Veale, 1974; Mikkelsen en Stene, 1970) en niet te voorspellen. Theoretisch zouden zwangeren met deze anamnese niet in aanmerking komen voor prenataal chromosomenonderzoek. In de praktijk laten zij zich niet gemakkelijk overtuigen van de geringe herhalingskansen bij een nieuwe zwangerschap en wensen zij zekerheid te krijgen over het chromosomenpatroon van het te verwachten kind.

d Een van de ouders heeft een afwijkend chromosomenpatroon.

Deze chromosomale afwijkingen kunnen numeriek of structureel zijn. In het eerste geval is een extra autosoom of geslachtschromosoom aanwezig. Aangezien dit altijd ernstige lichamelijke en geestelijke afwijkingen ten gevolge heeft is de kans dat dergelijke patiënten aan de voortplanting deelnemen klein. Het is wel mogelijk dat bij één van de ouders in een deel van de cellen een extra chromosoom voorkomt. Wij hebben dan te maken met een mosaïcisme van normale en chromosomaal afwijkende cellen.

Wanneer een van de ouders een mosaïcisme 46/47+21 heeft, bestaat er een hoog risico op de geboorte van een kind met het syndroom van Down (Polani, 1971). Meestal wordt een dergelijk mosaïcisme bij de ouders pas ontdekt wanneer er al een afwijkend kind geboren is. Volgens Penrose en Smith (1966) zou één op de tien jonge moeders van kinderen met het syndroom van Down een mosaïcisme 46/47+21 hebben.

Polani (1971) houdt deze frequentie voor lager.

Bij herhaling van de geboorte van een kind met trisomie 21 en een normaal karyogram bij de ouders kan mosaïcisme in de gonaden de oorzaak zijn (Polani, 1973). In deze groep is het voorkomen van kinderen met trisomie 21 onafhanke-

lijk van de leeftijd van de ouders. Een echtpaar waarbij mosaïcisme voorkomt komt zeker in aanmerking voor prenatale chromosomale diagnostiek. Bij herhaling van de geboorte van een kind met een trisomie is uitgebreid chromosomenonderzoek naar verborgen mosaïcisme van de ouders geïndiceerd. Bij alle gevallen van mosaïcisme bij een van de ouders is het risico op een chromosomaal afwijkend kind groter dan in de populatie en hoger naarmate het percentage cellen met de chromosomale afwijking groter is. Strukturele chromosoomafwijkingen bij normale ouders bestaan uit het voorkomen van een gebalanceerde translocatie, d.w.z. dat 2 chromosomen in een andere vorm aanwezig zijn door uitwisseling in gedeelten (reciproke translocatie) of dat 2 chromosomen zich bij het centromeer een op een verenigd hebben: robertsoniaanse translocatie. Deze groep ouders heeft een verhoogd risico op kinderen met chromosomale afwijkingen. Bij carriers van robertsoniaanse chromosomentranslocaties is het theoretische risico op een levend kind met een Down's syndroom 33 %, maar in werkelijkheid zou deze kans lager liggen (Hamerton, 1968). Het risico is onafhankelijk van de leeftijd van de ouders, maar wel afhankelijk van welke chromosomen bij de translocatie zijn betrokken, en van het geslacht van de carrier.

Bij de carriers van reciproke translocaties is volgens Ford en Clegg (1969) en Hamerton (1969) de werkelijke kans lager te schatten dan de theoretische kans van 50 % op geboorte van een kind met een niet gebalanceerd chromosomenpatroon. Er zijn enkele publicaties over de resultaten van prenataal onderzoek bij zwangerschappen van draagsters van robertsoniaanse translocaties (Jacobson en Barter, 1967; Nadler, 1969; Therkelsen e.a., 1972; Valenti, 1969). Polani (1971) vond in een serie van 32 vrouwelijke carriers een herhalingsrisico van 28 %. Milunsky (1973)

Tabel 2 Kansen op kinderen met ongebalanceerde translocaties bij carrier ouders*

D/G translocatie 14/21

moeder carrier	+ 10 %
vader carrier	+ 5 %

G/G translocatie 21/22

moeder carrier	+ 5 %
vader carrier	+ 5 %

D/D translocatie 13/15

moeder carrier	+ 1 %
vader carrier	+ 1 %

G/G translocatie 21/21

moeder carrier	100 %
vader carrier	100 %

*Samengesteld uit gegevens van Carter en Evans (1961), Hamerton (1968) en Mikkelsen en Stene (1970).

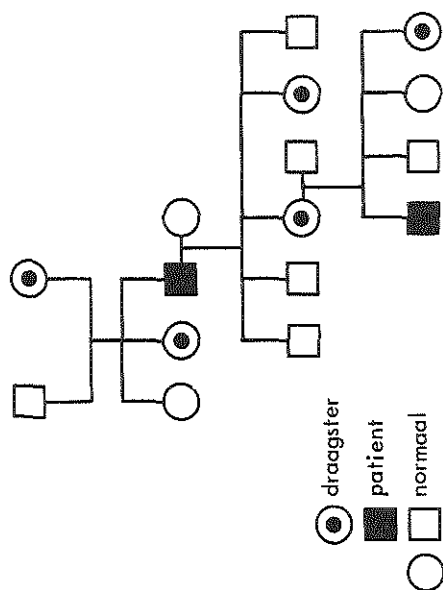
vond bij 93 draagsters een gemiddeld herhalingsrisico van 18 %. Boué e.a. (1975) vonden in 17 graviditeiten waarbij één van de ouders drager was van een 14-21 translocatie 7 spontane abortus, 4 maal een kind met een normaal karyogram, 5 maal een gebalanceerde carrier en éénmaal een trisomie 21 t.g.v. een ongebalanceerde translocatie.

2 Indicaties voor prenatale geslachtsbepaling bij (vermoedelijk) draagsterschap van de moeder voor een X gebonden ziekte.

Prenatale geslachtsbepaling is de enig mogelijke vorm van prenatale diagnostiek in geval van zwangerschap bij draag-

sters van X gebonden recessieve ziekten, zoals hemofilie A, progressieve spierdystrofie van Duchenne, oculocerebrorenaal syndroom van Lowe, ernstig X gebonden albinisme, en andere ernstige X gebonden afwijkingen, waarvan het biochemische defect zelf nog niet in gekweekte vruchtwatercellen kan worden aangetoond. Soms is uit de familie-anamnese draagsterschap voor een X gebonden ziekte al waarschijnlijk (figuur 1). Hetzelfde is het geval na de geboorte van een zoon met een X gebonden ziekte. Wanneer er bijvoorbeeld twee zoons met een afwijking zijn geboren is het zeker dat de moeder carrier is. Door onderzoek van de moeder zelf is soms met zekerheid het draagsterschap te bevestigen. Bij de hemofilie en de spierdystrofie van Duchenne is definitief uitsluiten van draagsterschap door middel van de momenteel gebruikte chemische bepalingen van opsporing hiervan, namelijk respectievelijk bepaling van stollingsfactoren en CPK (creatinine-phosphokinase) in het serum, niet mogelijk. Dit probleem doet zich bij alle draagsters van X-gebonden ziekten voor, daar slechts één X-chromosoom in een cel zijn erfelijke informatie tot expressie brengt. De verhouding waarin het normale en het X-chromosoom dat de mutatie draagt, tot expressie komen, is niet te voorspellen (dit is de zogenaamde Lyonisatie). Het vermoedelijke risico moet dan veelal op grond van een nauwkeurige familie-anamnese geschat worden.

Een draagster heeft een kans op een aangedaan kind van 25 %, als wij aannemen dat zij in iedere zwangerschap 50 % kans heeft op een mannelijk kind en 50 % kans op een vrouwelijk kind. De helft van haar zonen heeft namelijk de kans te lijden aan de desbetreffende ziekte. Het bezwaar van prenatale geslachtsbepaling gevolgd door abortus bij een mannelijke vrucht is dat deze laatste een kans heeft van 50 % dat hij niet aan de afwijking lijdt. Anderzijds moet worden bedacht dat veel echtparen deze mogelijkheid van prenatale analyse als enig alternatief beschouwen om



Figuur 1 Voorbeeld van stamboom bij X-gebonden ziekte.

hun gezin met gezonde kinderen (dochters) uit te breiden. Daar deze dochters een kans van 50 % hebben om zelf wederom draagster te zijn, dient bij hen bij het bereiken van de fertiele leeftijd een draagsterschaponderzoek (indien mogelijk) te zijn verricht, gevolgd door genetisch advies. Als de vader zelf lijdt aan een geslachtsgebonden ziekte zullen al zijn zonen gezond zijn; al zijn dochters zullen obligaat draagsters zijn. Bij eventuele gezinsvorming zullen zij met dezelfde problemen te maken hebben als de generatie van hun grootouders (zie stamboom, figuur 1). Bij het bereiken van de fertiele leeftijd zullen zij moeten worden gewezen op hun risico's en op de mogelijkheden van prenatale diagnostiek.

Het is niet ondenkbaar dat het in de toekomst mogelijk zal zijn om een onderscheid te maken tussen een wel en een niet aangedane mannelijke foetus, wat een duidelijke vooruitgang zou betekenen in dit indicatiegebied voor prenatale diagnostiek. Thans is dit slechts mogelijk bij de volgende X-gebonden ziekten: de ziekte van Fabry, de ziekte van Lesch-Nyhan en het syndroom van Hunter.

3 Indicatie wegens herhalingsrisico van een erfelijke stofwisselingsstoornis.

Er zijn thans ongeveer 2.000 erfelijke ziekten bekend met een Mendeliaans overervingspatroon, waarvan er \pm 460 een recessief overervingspatroon tonen (Mc Kusick, 1975). Van ongeveer 200 daarvan is het verantwoordelijke enzymdefect opgehelderd. Dit maakt een nauwkeurige diagnostiek en daarmee ook een betere genetic counseling mogelijk. Van ongeveer 50 erfelijke stofwisselingsziekten is het defect ook in gekweekte huidfibroblasten en vruchtwatercellen aantoonbaar (Galjaard e.a., 1972; Galjaard en Wallenburg, 1973; Milunsky, 1973). Behalve de ziekten van Hunter, Fabry en Lesch-Nyhan (die geslachtsgebonden zijn) tonen

al deze ziekten een autosomaal recessieve overervingsmodus. Beide ouders zijn carrier voor de desbetreffende aandoening, doch zijn zelf gezond. Bij elke zwangerschap bestaat er een risico van 25 % (1 : 4) op een kind, dat aan de desbetreffende ziekte zal lijden; de overige kinderen zullen gezond zijn. De kans dat een kind wederom drager zal zijn voor de ziekte is 50 %.

Een indicatie tot prenatale diagnostiek van een recessief erfelijke ziekte kan meestal pas gesteld worden na de geboorte van een eerste patientje in het betreffende gezin. Slechts zelden zal het mogelijk zijn het dragerschap voor sommige erfelijke stofwisselingsstoornissen vast te stellen bij ouders voordat zij kinderen krijgen, daar de frequentie van elk van deze ziekten erg laag is in de Nederlandse bevolking (geschat wordt 1 : 50.000 tot 1 : 100.000). Een dergelijke screening van dragers is alleen nuttig indien in een bepaalde bevolkingsgroep een verhoogde genfrequentie voor een bepaalde ziekte voorkomt en indien er preventieve maatregelen mogelijk zijn. Een voorbeeld van een dergelijk programma is de opsporing van heterozygoten voor de ziekte van Tay-Sachs bij Ashkenazi-Joden in verschillende Amerikaanse centra (Kaback e.a., 1974). Bij geslachtsgebonden ziekten kan soms uit de familieanamnese al het risico voor een eerste zwangerschap in een gezin duidelijk worden.

Bij prenatale diagnostiek van stofwisselingsdefecten d.m.v. biochemisch onderzoek van gekweekte vruchtwatercellen moet in elk individueel geval worden voldaan aan de volgende voorwaarden:

- a de klinische diagnose van de ziekte bij het aangedane kind moet beslist biochemisch bevestigd zijn door onderzoek van gekweekte huidfibroblasten van een patientje uit de te onderzoeken familie.
- b De specifieke enzymdeficiëntie moet tot uiting komen in gekweekte vruchtwatercellen.

- c Een homozygoot voor het desbetreffende enzymdefect moet gedifferentieerd kunnen worden van een heterozygoot voor deze ziekte. Een heterozygoot is evenals beide ouders fenotypisch normaal, doch heeft in principe slechts 50 % van de activiteit van het desbetreffende enzym vergeleken met een controle-individu.

Als aan deze voorwaarden is voldaan, kan verantwoorde pre-natale diagnostiek verricht worden. Vanzelfsprekend moet, voorzover mogelijk, ook carrierdetectie van beide ouders verricht worden.

In tabel 3 is een overzicht van die metabole ziekten gegeven, die thans te diagnostiseren zijn door middel van biochemische analyse van gekweekte vruchtwatercellen. Door de ontwikkeling van microtechnieken voor deze analyses (Galjaard e.a., 1974a; Niermeijer e.a., 1975) kon de tijdsduur benodigd voor deze vorm van prenatale diagnostiek voor een aantal metabole ziekten worden bekort. Daar het hier grotendeels zeldzame ziekten betreft, is enerzijds centralisatie van dit onderzoek gewenst, anderzijds is samenwerking tussen laboratoria in verschillende landen die over specifieke bepalingsmethodieken beschikken, onontbeerlijk. Het transport van gekweekte en onge-kweekte vruchtwatercelmonsters blijkt goed mogelijk te zijn (Niermeijer e.a., 1973) met behoud van levensvatbaarheid van de vruchtwatercellen.

4 Indicatie wegens risico op open defecten van de neurale buis (anencefalie en spina bifida).

In de laatste jaren zijn enkele visuele methoden toegepast om embryonale differentiatiestoornissen, waaronder de open defecten van de neurale buis, in een vroeg stadium van de zwangerschap te diagnostiseren. Voor het in utero herkennen van anencefalie is de echoscopie de meest aangewezen methode (Wladimiroff e.a., 1975). De foetoscopie is niet

bruikbaar gebleken voor routine klinische toepassing (Wallenburg e.a., 1975). Een nieuwe ontwikkeling is het opsporen van open defecten van de neurale buis via bepaling van de concentratie van alfa-1-foetoproteïne (AFP) in het vruchtwater.

Brock en Sutcliffe (1972) toonden als eersten een verhoogde concentratie van AFP aan in het vruchtwater bij die zwangerschappen waar de foetus een open defect van de neurale buis heeft. AFP werd ontdekt door Bergstrand en Czar (1956) als een voor de foetus specifiek alfa-1-globuline. De aanmaak van dit eiwit vindt plaats in de embryonale lever, in de wand van het maagdarmkanaal en in de dooierzak. De functie van dit eiwit is nog steeds onbekend. De concentratie van AFP in het foetale serum stijgt vanaf de 6e week van de zwangerschap tot een top bij de 12e-14e week en daalt dan geleidelijk tot \bar{a} terme. Bij gebruik van immunodiffusietechnieken is het AFP in het vruchtwater vanaf ongeveer de 24ste week van de zwangerschap bijna niet meer aantoonbaar; met de zeer gevoelige radioimmunoassay kan AFP tot het einde van de graviditeit worden aangetoond.

Deze bevindingen van Brock en Sutcliffe (1972) werden bevestigd door andere onderzoekers (Allan e.a., 1973; Chaube en Swinyard, 1975; Kleijer e.a., 1974; Laurence e.a., 1973; Malmqvist e.a., 1975; Milunsky en Alpert, 1974; Seller e.a., 1974). De concentratie van AFP in het foetale serum is ongeveer 200 maal hoger dan die in het vruchtwater. Uitscheiding naar het vruchtwater vindt wellicht plaats via de foetale nieren (Seppälä en Ruoslahti, 1972), zoals dat zou kunnen worden afgeleid uit het feit dat de concentratie in de foetale urine hoger is dan in het vruchtwater.

De verhoogde concentratie van AFP in het vruchtwater bij aanwezigheid van een open defect van de neurale buis zou

kunnen worden verklaard door lekkage of transsudatie van foetale bloedcomponenten naar het vruchtwater, direct of via de liquor cerebrospinalis. Bij defecten die zeer klein zijn of occult, d.w.z. bedekt met een intacte epitheel-laag, is geen verhoogde concentratie van het AFP in het vruchtwater aanwezig. Geschat wordt, dat $\pm 14\%$ van de neuraalbuisdefecten tot het gesloten type behoort (Laurance e.a., 1973). Bij het genetisch advies moet uiteraard op deze beperking van de methodiek worden gewezen. Gezien het feit dat de aanmaak van AFP na de 14 - 16e week van de zwangerschap afneemt en tegen het eind van het tweede trimester bijna niet meer plaatsvindt, kan tegen het eind van de zwangerschap zelfs bij grote open defecten van de neurale buis geen verhoogde concentratie van het AFP in het vruchtwater meer worden gevonden.

Verhoogde concentraties van het AFP in het vruchtwater kunnen ook aanwezig zijn in geval de foetus dood is (Seppälä en Ruoslahti, 1973a, b) en bij congenitale nefrose (Kjessler e.a., 1975; Seppälä en Ruoslahti, 1972). Andere oorzaken voor eventuele vals positieve waarden konden nog niet worden bevestigd (Stockholm conferentie voor Prenatale Diagnostiek, juni 1975, in druk).

De frequentie van open defecten van de neurale buis in de Nederlandse populatie is 1 à 2 per duizend levend geboren (Hamersma, 1966). Echtparen die een verhoogd risico op voorkomen van open defecten van de neurale buis bij hun kinderen hebben kunnen worden verdeeld in drie groepen:

- a Eén van de ouders werd zelf geboren met spina bifida. Bij deze ouders is het risico op kinderen met spina bifida of anencefalie 4 à 5 % (Bonaiti-Pellié en Smith, 1974; Carter, 1974).
- b In het gezin werden reeds één of meer kinderen met spina bifida of anencefalie geboren. Na de geboorte van één kind met een defect stijgt het herhalingsrisico tot 4.5 à 5 %, waarbij het defect niet van hetzelfde type

hoeft te zijn als bij het eerste kind. Na de geboorte van een tweede afwijkend kind stijgt de kans zelfs tot 10 %.

- c Vóórkomen van spina bifida of anencefalie in de directe familie. Als één van de broers of zusters van de ouders leed aan anencefalie of spina bifida, dan is naar men aanneemt het risico voor deze ouders ongeveer 1 %. Bij aanwezigheid van open defecten van de neurale buis in de familie maar niet in dezelfde generatie, is het risico gering (Bonaiti-Pellié en Smith, 1974). In die gevallen wordt prenatale diagnostiek dan ook niet geïndiceerd geacht. De drie eerder genoemde groepen ouders komen wel in aanmerking voor prenatale diagnostiek.

Daar een verhoging van het AFP gehalte in het vruchtwater bij een foetus met een open defect van de neurale buis ook in sommige gevallen in het moederlijke serum of plasma meetbaar is (Brock e.a., 1974), werd voorgesteld een screening te doen van alle zwangeren d.m.v. radio-immunoassay van het AFP gehalte in moederlijk serum. Brock en Scrimgeour (1975) en Brock e.a. (1975) toonden aan dat deze benadering voorlopig niet in aanmerking komt voor klinische toepassing; zo is bijvoorbeeld slechts ± 50 % van de foetale neuralebuisdefecten eerst in het tweede trimester aantoonbaar door een verhoging van het maternale serum AFP gehalte.

5 Samenvatting van de klinische indicaties

Bij de volgende groepen zwangeren bestaat een indicatie voor prenatale diagnostiek:

- A Alle zwangeren boven de 38 jaar, op grond van een verhoogd risico op bepaalde chromosoomafwijkingen, o.a. Down's syndroom.

- B Zwangeren die reeds een kind met Down's syndroom (t.g.v. trisomie 21) of een kind met een autosomale trisomie kregen.
- C Zwangerschappen waarbij één der ouders een chromosomale afwijking heeft (gebalanceerde translocatie of een mozaïek).
- D Zwangerschappen waarin een risico bestaat voor een in tabel 3 vermelde erfelijke stofwisselingsstoornis.
- E Bij vermoedelijk of zeker draagsterschap van de zwangere voor een ernstige geslachtsgebonden ziekte.
- F Zwangeren met een verhoogd risico op een kind met een open defect van de neurale buis.

Bij de indicatiestelling dient men zich steeds te realiseren, dat na het uitsluiten van het risico op de te onderzoeken afwijking de normale kans overblijft op een kind met een aangeboren afwijking, die niet bij prenatale diagnostiek aantoonbaar is.

Tabel 3

Erfelijke stofwisselingsstoornissen die gediagnostiseerd kunnen worden in *in vitro* gekweekte cellen.¹

<u>Ziekte</u>	<u>Enzym- of metabool defect</u>	<u>overervingspatroon</u> ²
<u>Stoornissen lipide-metabolisme</u>		
ziekte van Fabry	α -galactosidase	X-R
ziekte van Farber	ceramidase	ASR
ziekte van Gaucher	β -glucosidase	ASR
GM ₁ gangliosidosis type 1	β -galactosidase	ASR
GM ₁ gangliosidosis type 2 (juvenile vorm)	β -galactosidase	ASR
GM ₂ gangliosidosis type 1 (ziekte van Tay-Sachs)	β -D-N-glucosaminidase A (hexosaminidase A)	ASR
GM ₂ gangliosidosis type 2 (ziekte van Sandhoff)	β -D-N-glucosaminidase A en B (hexosaminidase A + B)	ASR
GM ₂ gangliosidosis type 3 (juvenile vorm)	partieel defect van β -D-N-glucosaminidase A	ASR
ziekte van Krabbe	galactocerebroside β galactosidase	ASR
metachromatische leukodystro- fie	arylsulfatase A	ASR
ziekte van Niemann-Pick	sphingomyelinase	ASR
ziekte van Refsum	phytaanzuur- α -hydroxylase	ASR
ziekte van Wolman	zure lipase	ASR
<u>Mucopolysaccharidosen en Mucolipidosen</u>		
ziekte van Hurler (mucopolysaccharidose type I)	α -L-iduronidase; ³⁵ SO ₄ stapeling	ASR
ziekte van Hunter (mucopolysaccharidose type II)	sulfoiduronaat sulfatase; ³⁵ SO ₄ stapeling	X-R
ziekte van Sanfilippo, type A (mucopolysaccharidose type III A)	heparan sulfamidase en ³⁵ SO ₄ stapeling	ASR

ziekte van Sanfilippo, type B (mucopolysaccharidose type III B)	N-acetyl- α -glucosaminidase en $^{35}\text{SO}_4$ stapeling	ASR
ziekte van Morquio (mucopolysaccharidose type IV)	chondroitine sulfaat- N-acetylhexosamine sulfaat sulfatase	ASR
ziekte van Scheie (mucopolysaccharidosis type V)	α -L-iduronidase en $^{35}\text{SO}_4$ stapeling	ASR
ziekte van Maroteaux-Lamy (mucopolysaccharidosis type VI)	arylsulfatase B	ASR
β -glucuronidase deficientie (mucopolysaccharidose type VII)	β -glucuronidase	ASR
I-cell disease (mucopolipidosis type II)	multiële lysosomale enzymen	ASR
Mucopolipidosis type III	multiële lysosomale enzymen	ASR

Stoornissen in het glycogeenmetabolisme

glycogenosis type II (ziekte van Pompe)	zure -1, 4-glucosidase	ASR
glycogenosis type III	amylo-1, 6-glycosidase	ASR
glycogenosis type IV	branching enzym	ASR
fucosidosis	α -fucosidase	ASR
mannosidosis	α -mannosidase	ASR
galactosemie	galactose-1-fosfaat uridyl- transferase	ASR
pyruvaat decarboxylase deficiëntie	pyruvaat decarboxylase	ASR

Stoornissen in het aminozuurmetabolisme.

argininosuccinurie	argininosuccinase	ASR
citrullinemie	argininosuccinaat synthetase	ASR
cystinosis	cystine stapeling	ASR
histidinaemie	histidase	ASR
homocystinurie	cystathionine synthetase	ASR
hyperlysinemie	lysine ketoglutarataat reductase	ASR

hypervalinemie	valine transaminase	ASR
ketotische hyperglycinemie	propionyl CoA carboxylase	ASR
maple syrup urine disease	decarboxylase van vertakte	ASR
	ketozenen (leucine, isoleucine en valine)	
methylmalonacidurie		
- vitamine B ₁₂ ongevoelig	methylmalonic CoA isomerase	ASR
- vitamine B ₁₂ gevoelig	methylmalonic CoA mutase	ASR
ornithine - α -ketozuur transaminase deficiëntie	ornithine - α -ketozuur transaminase	ASR

Stoornissen in purine- en nucleïnezuurmetabolisme

Xeroderma Pigmentosum (diverse vormen)	DNA-herstel na UV bestraling	ASR
Lesch-Nyhan syndroom	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase	X-R

Diversen

Adenosine deaminase deficiëntie (severe combined immunodeficiency disease)	adenosine deaminase	ASR
Aspartylglucosaminurie	aspartylglucosaminidase	ASR

1. Bronnen: Milunsky & Littlefield (1972); Hsu en Hirschhorn (1974), Burton et al. (1974); Hirschhorn et al. (1975); Matalon et al. (1974); Stumpf et al. (1973).

2. ASR = autosomaal recessief; X-R = geslachtsgebonden recessief.

HOOFDSTUK 3

AMNIOCENTESE IN DE VROEGE ZWANGERSCHAP

A Literatuuroverzicht

Inleiding

Het doel van de prenatale diagnostiek is om zo vroeg mogelijk in de zwangerschap vast te stellen of een foetus aanwezig is met een ernstige aangeboren afwijking, die door vruchtwater-(cel)onderzoek is aan te tonen. De amniocentese, die nodig is om het voor het onderzoek benodigde vruchtwater te verkrijgen, zou men theoretisch zó vroeg in de zwangerschap willen verrichten, dat -na voltooiing van het laboratoriumonderzoek, dat gemiddeld twee weken duurt- een eventueel gewenste abortus via een zuigcurettage mogelijk is, daar deze techniek voor beëindiging van een zwangerschap de geringste kans op complicaties geeft.

Dit theoretische ideaal is in de praktijk niet te verwezenlijken omdat:

- de amniocentese moet worden verricht met een zo gering mogelijk risico voor de moeder en voor de foetus;
- het vruchtwatervolume zo groot moet zijn dat amniocentese technisch mogelijk is;
- in het vruchtwatermonster een zodanig aantal levensvatbare cellen aanwezig moet zijn, dat de celkweek een goede kans van slagen heeft.

Deze desiderata zullen achtereenvolgens worden besproken.

1 Techniek van de amniocentese.

In principe kan de amnionholte in de vroege zwangerschap langs 3 wegen worden benaderd.

a transcervicale punctie.

Met een licht gebogen naald of via een kindercystoscoop en een naald voor een ureterbiopsie (Scrimgeour, 1970) kan de

vruchtzak via het cervicale kanaal worden gepuncteerd. Placenta praevia vormt uiteraard een contra-indicatie. Een groot nadeel is echter dat de onderste eipool ter hoogte van het ostium internum uteri niet bedekt is door moederlijk weefsel, waardoor de punctie-opening niet zal worden afgedekt en er grote kans bestaat op lekkage van vruchtwater en op abortus. Barnett (1971) geeft een abortuspercentage op van 40 bij deze methode van amniocentese, die daardoor naar onze mening niet in aanmerking komt voor klinische toepassing voor prenatale diagnostiek.

b transvaginale punctie.

Amniocentese kan via het voorste of het achterste schedegewelf worden verricht. Punctie via het achterste schedegewelf wordt aangeraden indien de placenta tegen de voorwand van de uterus ligt met de uterus in retroversie of retroflexie. Daar het bijna onmogelijk is om de wand van de vagina voldoende te desinfecteren, geeft de transvaginale punctie een hoog risico op infectie van de amnionholte (Barnett, 1971; Fuchs, 1971) en abortus. Daarnaast bestaat het risico van het aanprikken van een darmlis met een peritonitis als mogelijk gevolg (Goodlin e.a., 1965), of van een blaaslaesie. De transvaginale punctie heeft daarom naar onze mening te veel nadelen om te worden toegepast voor amniocentese voor prenatale diagnostiek.

c transabdominale punctie.

Omdat de zwangere uterus in de eerste helft van de zwangerschap nog niet of slechts over kleine afstand tegen de buikwand aanligt, is de amnionholte in deze periode moeilijker langs transabdominale weg te benaderen dan in de tweede helft van de zwangerschap. Queenan (1970) beschreef een techniek voor transabdominale punctie, die gebruikt kan worden vanaf ongeveer de 14e week van de zwangerschap, als de fundus uteri enkele centimeters boven de symphyse reikt. Hierbij wordt met behulp van twee toucherende

vingers de uterus vanuit het kleine bekken tegen de buikwand omhoog geduwd, waarbij het placentavrije gedeelte van de uterus aan de naald wordt gepresenteerd.

De transabdominale punctie lijkt op dit ogenblik de methode der keuze. Het vroegste moment waarop deze punctie kan worden uitgevoerd, ligt rond de 14e week van de zwangerschap, vóór die tijd ligt de zwangere uterus nog bijna geheel in het kleine bekken, waardoor hij voor een transabdominale punctie moeilijk bereikbaar is.

Bij het kiezen van het tijdstip van de amniocentese is het aanwezige vruchtwatervolume belangrijk. In de 15e - 16e week wordt een relatief groter deel van de uterusinhoud dan tevoren ingenomen door vruchtwater, er bestaat een "relatief hydramnion", waardoor een punctie technisch eenvoudiger wordt. Vóór de 14e week is het gemiddelde vruchtwatervolume kleiner dan of ongeveer gelijk aan 100 ml volgens gegevens uit de literatuur (tabel 4). Het is derhalve de vraag, of het verantwoord is daaraan de 15 à 20 ml, die voor het onderzoek nodig zijn, te onttrekken. Bovendien blijkt volgens sommigen de kans op slagen van een vruchtwatercelkweek toe te nemen, naarmate het aantal levensvatbare cellen (gemeten met de trypaan-blauwtest) dat bij aanvang van de kweek aanwezig is, groter is (Hahnemann, 1972); dit celtaal bedraagt vóór de 12e week 1000/ml, in de 13e - 14e week \pm 2000/ml en begint vanaf de 15e week sterk toe te nemen.

Volgens Hoehn e.a. (1974) is het afgenomen vruchtwatervolume belangrijk, daar per ml vruchtwater in de celkweek slechts 3.5 clonen (groepjes delende cellen) worden gevormd. Voor een prenataal chromosomen- of biochemisch onderzoek zijn zoveel mogelijk delende cellen nodig, die in een zo kort mogelijke kweekperiode verkregen moeten worden.

Om deze redenen is voor de amniocentese voor prenatale diagnostiek door bijna alle auteurs een zwangerschapsduur

Tabel 4 Overzicht van de literatuurgegevens betreffende vruchtwatervolume* in de eerste helft van de zwangerschap.

amenorrhoe in wk	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Monie (1953)	11 n = 5	11 n = 7	15 n = 9	20 n = 12	13 n = 5	37 n = 1	23 n = 2	51 n = 4	101 n = 2	90 n = 3	127 n = 3	- n = 1	360 n = 1	198 n = 4	
Gadd (1966)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	149 n = 1	190 n = 2	-	266 n = 1	266 n = 1
Rhodes (1966)					17 n = 3	37 n = 1	81 n = 2	97 n = 5	89 n = 4	167 n = 3	291 n = 3	242 n = 3	281 n = 1		
Abramovich (1968)					38 n = 2	49 n = 4	76 n = 2	98 n = 4	87 n = 2	200 n = 5	197 n = 7	393 n = 1	235 n = 2		482 n = 3
Smith (1971)			24 n = 3	53 n = 6	48 n = 9	43 n = 5	70 n = 5	94 n = 9	94 n = 3	142 n = 4	392 n = 4	247 n = 5	218 n = 3	114 n = 1	552 n = 2
Wagner + Fuchs (1962)					28 n = 3	50 n = 6	53 n = 7	77 n = 4	130 n = 5	149 n = 7	180 n = 4	310 n = 4	70 n = 1	329 n = 2	
Spreidingsbreedte	3 58	2 25	2 67	2 106	2 157	21 78	5 187	2 237	62 307	64 287	115 587	140 477	220 410	24 500	347 605
Gemiddelde van alle auteurs in ml	11	11	19	37	29	43	61	83	100	250	223	276	305	277	433
totale aantal patienten	n = 5	n = 7	n = 12	n = 18	n = 22	n = 17	n = 18	n = 26	n = 16	n = 22	n = 22	n = 15	n = 8	n = 8	n = 6

* Alle volumes werden gemeten volgens de directe methode (d.w.z. meting van het vruchtwatervolume verkregen uit een intacte vruchtzak). De graviditeitsduur is steeds de duur van de amenorrhoe.

van 14 - 17 weken gekozen. Een door de ouders gewenste abortus, indien er (een grote kans op) een foetus met een ernstige aangeboren ziekte wordt vastgesteld, zal derhalve met andere methoden dan een zuigcurettage moeten worden uitgevoerd (zie hoofdstuk 4).

Met de thans gebruikelijke technieken voor vruchtwater-celkweek en prenataal chromosomenonderzoek is een diagnose binnen 2 à 3 weken na amniocentese mogelijk bij risico op chromosoomafwijkingen of op een geslachtsgebonden erfelijke ziekte. Mede door ontwikkeling van microchemische analysemethoden van enzymactiviteiten in gekweekte vruchtwatercellen (Galjaard e.a., 1972; 1974^a en 1974^b) werd het mogelijk de analysetijd voor een aantal erfelijke stofwisselingsstoornissen tot een vergelijkbare periode te bekorten (Galjaard e.a., 1974^c; Niermeijer e.a., 1974; 1975). Een eventuele abortus kan derhalve in de meeste gevallen uitgevoerd worden vóór de moeder kindsbewegingen voelt. Dit lijkt een belangrijk psychologisch voordeel (Blumberg e.a., 1975).

Voorafgaande aan de amniocentese dient steeds ultrasound-onderzoek te worden verricht. Dit onderzoek, dat voor zo ver bekend geen schadelijke gevolgen heeft voor de foetus of de moeder (zie voor overzichten: Curzen, 1972; Donald, 1974; Meyer, 1974), geeft de mogelijkheid de volgende noodzakelijke informatie te verkrijgen.

a localisatie van de placenta.

Een betrouwbare en relatief snelle echografische placentalocalisatie is mogelijk vanaf ± de 14e zwangerschapsweek. Daardoor is het mogelijk bij amniocentese aanprikken van de placenta te vermijden. Dit is niet alleen gewenst om foetomaternale transfusie of foetale exsanguinatie te voorkomen, maar ook om bijmenging van bloed in het vruchtwatermonster te vermijden (Miskin e.a., 1974; Campbell, 1974). Bijmenging van foetaal bloed kan een aanzienlijke

fout veroorzaken in de bepaling van het alfa-foetoproteïnegehalte in het vruchtwatersupernatans, omdat het alfa-foetoproteïnegehalte van foetaal serum belangrijk hoger is dan van vruchtwater (Field e.a., 1974; Ward & Stewart, 1974). Bovendien kan contaminatie met bloed de vruchtwatercelkweek nadelig beïnvloeden.

b de zwangerschapsduur.

De foetale schedel kan vanaf ongeveer de 13e zwangerschapsweek echoscopisch zichtbaar worden gemaakt. Bij onzekerheid omtrent de duur van de amenorrhoe kan herhaald echoscopisch onderzoek op aanwezigheid van een foetale schedel en de grootte daarvan bijdragen tot bepaling van de duur van de zwangerschap (Campbell & Newman, 1971).

c het vruchtwatervolume.

Echoscopische schatting van het vruchtwatervolume kan eveneens van belang zijn bij het bepalen van het tijdstip voor amniocentese. Echoscopische volumetrie blijkt in de vroege zwangerschap betrouwbare resultaten te geven (Troostwijk, 1972).

d de hartactie en bewegingen van de foetus.

Deze zijn een bewijs voor aanwezigheid van een levende foetus. Een niet-geïndiceerde punctie bij een missed abortion kan zo worden vermeden.

e het eventueel bestaan van een meerlingzwangerschap.

Vanaf de 13e week kan dit vastgesteld worden aan het aantal waargenomen foetale schedels. De kans op een tweelingzwangerschap bedraagt $\pm 1.2\%$ (Kloosterman, 1973), waarvan $2/3$ tweeëig is. Of een tweeling één- of tweeëig is kan prenataal niet worden vastgesteld. Wanneer bij punctie van één amnionholte met de daaruit verkregen cellen de aan- of afwezigheid van een ernstig foetaal defect wordt vastgesteld, geeft dit geen uitsluitel over de andere foetus. Het lijkt daarom te overwegen bij het bestaan van een tweelingzwangerschap van prenatale diag-

nostiek af te zien. Milunsky (1973) raadt aan om bij een hoog genetisch risico in geval van een tweelingzwangerschap een abortus te overwegen. Wellicht is het soms mogelijk beide amnionholten afzonderlijk te punteren, doch indien bij één foetus een afwijking wordt gevonden en bij de andere niet, ontstaat er een zeer moeilijk ethisch probleem

f ernstige afwijkingen van de conceptus.

Mola hydatidosa, (missed) abortion, intra-uteriene vruchtdood en anencefalie zijn vanaf de 13e week van de zwangerschap zichtbaar (Donald e.a., 1972; Gottesfeld, 1970; Hellman e.a., 1973). Het aantonen van deze afwijkingen maakt amniocentese voor prenatale diagnostiek in het algemeen overbodig; anderzijds kan het bekend zijn van het bestaan van dergelijke afwijkingen noodzakelijk zijn om bijvoorbeeld verhoogde waarden van het AFP-gehalte in het vruchtwater te kunnen interpreteren.

Het is thans nog niet mogelijk om primaire microcefalie, die een autosomaal recessieve overerving zou vertonen, in de vroege zwangerschap via ultrasonografische schedelmetingen vast te stellen (Karp e.a., 1974). Hetzelfde geldt voor hydrocefalie, die echoscopisch pas vanaf de 26e tot 28e week met zekerheid kan worden vastgesteld (Campbell, 1974; Wladimiroff e.a., 1975); in 50 % van de gevallen zouden de symptomen echter eerst postnataal optreden (Warkany, 1971).

Nieuwe ontwikkelingen op het gebied van de ultrasounddiagnostiek zullen de komende jaren op twee wijzen kunnen bijdragen aan de prenatale diagnostiek:

- a verdere ontwikkeling van de "grey-scale ultrasonography" waardoor meer details zichtbaar worden (overzicht bij Kossof, 1974).
- b de techniek van de amniocentese kan worden verfijnd door de punctienaald onder echoscopische controle in de

uterus in te brengen, via een centrale opening in een speciaal ontworpen transducer-kop (Bang & Northeved, 1972; Goldberg & Pollack, 1972; Hobbins e.a., 1974).

2 Complicaties van amniocentese

De volgende complicaties zouden kunnen voorkomen bij amniocentese in de vroege zwangerschap:

a maternale complicaties

bloedingen, door aanprikken van een bloedvat
infectie van de buikholte
laesie van blaas of darm

b foetale complicaties

laesie van de foetus
infectie van de amnionholte, gevolgd door abortus
vruchtwaterlekage, gevolgd door abortus
Rh-isoimmunisatie door een foetomaternale transfusie
veroorzaakt door aanprikken van de placenta bij Rh-
antagonisme.

Geen van de genoemde maternale complicaties zijn bij amniocentese in de eerste helft van de zwangerschap beschreven.

Voor wat betreft de foetale complicaties beschrijven Golbus e.a. (1974) littekens in de huid van de neonatus, die een gevolg zouden kunnen zijn van de punctie (zie ook Hoofdstuk 6). Mogelijk is het bestaan van een "relatief hydramnion" in de 16e week een factor, die ertoe bijdraagt, dat in die periode het risico om bij de punctie foetale delen te raken vrij gering is.

Infectie van de amnionholte is slechts beschreven na transvaginale punctie (Barnett, 1971; Fuchs, 1971). Cederbaum e.a. (1971) vermelden vruchtwaterlekage, gevolgd door spontane abortus na amniocentese in de 14e week bij een draagster van hemofilie.

Blajchman e.a. (1974) toonden foetomaternale transfusie aan bij 4 van 23 patiënten, die vroege amniocentese on-

dergingen. Het optreden van foetomaternale transfusie werd vastgesteld door het aantal foetale erythrocyten in de maternale circulatie te bepalen met de Kleihauer-Betke-test. Slechts bij één van de 4 gevallen werd voor de punctie ultrasound-placentalocalisatie gedaan. Bartsch e.a. (1974) vonden bij 213 vroege amniocentesen alleen een foetomaternale transfusie, als de placenta (gedeeltelijk) tegen de voorwand gelegen was (in 11 van 161 gevallen); bij punctie werd geen poging gedaan om een tegen de voorwand gelegen placenta zoveel mogelijk te vermijden. Zij stellen voor om Rh-negatieve zwangeren; die geen tekenen van iso-immunisatie vertonen, anti-D gammaglobuline toe te dienen na amniocentese. Henrion e.a. (1974) vinden foetomaternale transfusies in 13 % van de door hen verrichte vroege amniocentesen; daarbij blijkt het aspect (bloederig of niet) van het vruchtwater onbelangrijk; de gevolgde punctietechniek was niet geschikt om de placenta zoveel mogelijk te vermijden. Anti-D globuline werd toegediend aan alle rhesus negatieve zwangeren.

B Eigen materiaal

1 Uitvoering van de amniocentese.

Voor het verkrijgen van ervaring in de amniocentese in de vroege zwangerschap, alsmede om een indruk te krijgen van het vruchtwatervolume en het cелаantal bij een zwangerschapsduur van 8 tot 16 weken, werd bij 15 zwangeren die abortus provocatus op psychosociale indicatie ondergingen een amniocentese uitgevoerd voorafgaande aan de abortus. Alle patiënten kregen algemene anaesthesie. In 12 van deze 15 gevallen werd vruchtwater verkregen (tabel 5); in 4 van de 12 gevallen werd echter minder dan 10 ml vruchtwater verkregen, terwijl 3 monsters bloederig waren. Dit werd mogelijk mede veroorzaakt door het geringe vruchtwatervolume vóór de 15e zwangerschapsweek.

Tabel 5. Resultaten van amniocentese bij 15 zwangeren (leeftijd van 14-45 jaar),
voorafgaand aan abortus artificialis.

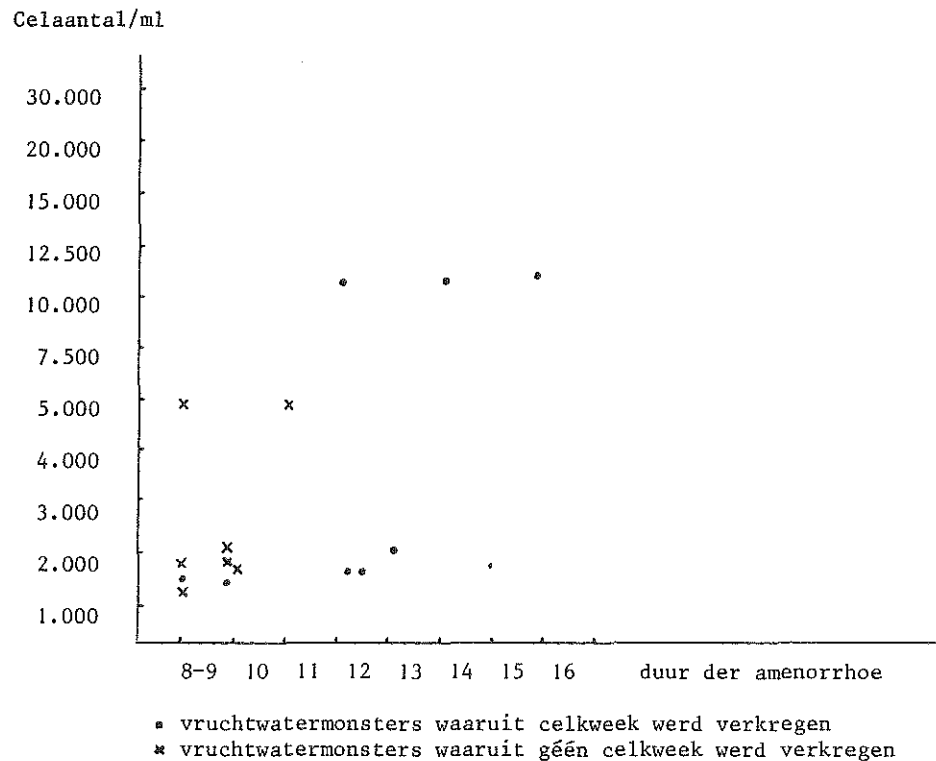
no.	gravida	para	abortus	amenorrhoe in weken	amniocentese			
					verkregen hoeveel- heid vrucht- water in ml	bloedvrij	licht bloederig	sterk bloederig
1	2	1	0	9	4		+	
2	4	2	1	8	7		+	
3	3	2	0	10	10	+		
4	1	0	0	13	20	+		
5	5	4	0	11	0*			
6	1	0	0	9	25	+		
7	6	4	1	9	20	+		
8	2	1	0	16	5			+
9	10	7	2	12	35	+		
10	3	2	0	10	0*			
11	6	4	1	10	10	+		
12	3	2	0	10	0*			
13	1	0	0	12	30	+		
14	1	0	0	14	0.5	+		
15	1	0	0	12	10	+		

* punctie niet gelukt

In 1 geval werd via echografische volumetrie nagegaan welke de snelheid van aanvullen van het vruchtwatervolume na amniocentese is. Dit bleek \leq 24 uur te zijn na afname van 10 ml van een totaal geschat volume van 200 ml. Technisch bleek de punctie bij een amenorrhoe van minder dan 14 weken minder eenvoudig dan voor klinische toepassing wenselijk was. Betrouwbare echoscopische placentalocalisatie bleek in zwangerschappen vóór de 14e week niet goed mogelijk te zijn, daar de placenta nog niet voldoende scherp afgegrensd is. De celaantallen in de verkregen vruchtwatermonsters (figuur 2) waren laag (\leq 10.000 cellen/ml) en met de destijds (1970) gebruikte technieken kon slechts celgroei worden verkregen in \pm 50 % van de onderzochte monsters, waarbij een chromosoomanalyse mogelijk was in 7 - 28 dagen na amniocentese. Omdat ook op grond van de literatuurgegevens de amniocentese vóór de 14e week van de zwangerschap géén duidelijke voordelen leek te bieden, werd besloten amniocentese voor prenatale diagnostiek te verrichten in de 14-16e week van de zwangerschap.

Voorafgaande aan elke amniocentese werd bij polikliniekbezoek in de 12e week bloed afgenomen voor bepaling van hemoglobinegehalte, de bloedgroep, Rhesusfactor en (zonedig) antilichamen. Indien de zwangere Rhesus-negatief was en geen Rhesus-antilichamen had, werd na amniocentese profylactisch 200 gamma anti-D-gammaglobuline toegediend. Steeds werd echoscopisch onderzoek gedaan voorafgaande aan de amniocentese, waarbij gebruik werd gemaakt van de Vidoson (Siemens) (intensiteit 10 mW/cm^2 , 200 pulsen/sec) of de Diasonograph (intensiteit 20 mW/cm^2 , 2,5 MHz transducer). Daarbij werd steeds gelet op het bewegen van de foetus, de aanwezigheid en grootte van de foetale schedel, het aantal schedels (om een gemelli-graviditeit uit te sluiten), de localisatie van de placenta en tekenen van

Figuur 2 Vruchtwatercelweek bij 15 amniocentesen^{##} voorafgaande aan de abortus in de 8e - 16e week



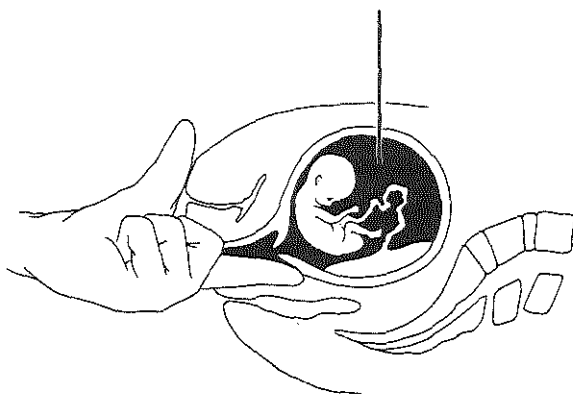
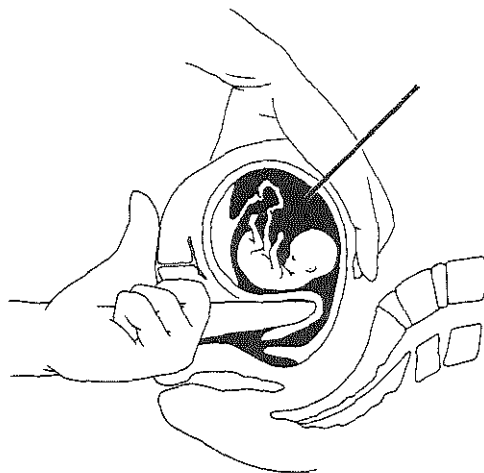
^{##} drie vruchtwatermonsters werden uit andere klinieken ontvangen

ernstige pathologie zoals anencefalie, missed abortion of mola hydatidosa.

Tijdens de amniocentese dient de blaas van de zwangere leeg te zijn. Een volle blaas bemoeilijkt de palpatie van de uterus en verhoogt de kans op een blaaslaesie tijdens de punctie waarbij men de opgezogen gele urine voor vruchtwater zou kunnen houden.

Bij de eerste 59 patiënten werd de punctie onder algehele narcose uitgevoerd, omdat het aanvankelijk eenvoudiger leek om de uterus met de toucherende vingers in de goede positie aan de naald te presenteren bij volledige relaxatie van de buikwandmusculatuur. Bij het toenemen van onze ervaring bleek dit niet meer nodig, zodat de overige puncties onder locale anaesthesie konden worden uitgevoerd.

Tijdens de punctie ligt de zwangere horizontaal met gespreide benen. De buikhuid wordt gedesinfecteerd. Vervolgens wordt de uterus via de vagina naar boven en naar voren geduwd, tegen het peritoneum parietale van de buikwand. Om darmlaesies te vermijden is het belangrijk dat de uterus goed tegen de buikwand wordt gefixeerd en dat operatielittekens als punctieplaats worden vermeden wegens de kans op darmadhaesies ter plaatse. Om te voorkomen dat de placenta wordt aangeprikt wordt bimanueel zodanig gemanipuleerd, dat een placenta-vrij deel van de uterus wordt gepresenteerd. Om de fundus uteri en eventueel het hoogste gedeelte van de uterus achterwand te kunnen bereiken moet de uterus in sterke anteflexie worden gebracht. (figuur 3 en 4). Als punctienaalden worden 18 - 20 gauge, 13.5 cm lange lumbaalpunctienaalden met mandrijn gebruikt. De naald wordt bij de punctie zo ver mogelijk naar het centrum van de uterus gericht. Als de naald zich in het cavum uteri bevindt, komt spontaan na verwijderen van de mandrijn het vruchtwater tevoorschijn, dat langzaam wordt opgezogen met een 10 ml spuit. Snel opzuigen van het



Figuur 3 en 4 Presenteren van het placenta-vrije deel van de uterus.

vruchtwater kan aanzuigen van foetale delen tegen de naaldpunt veroorzaken. Als dat toch gebeurt moet men de spuit verwijderen en de losse naald voorzichtig bewegen tot er weer spontaan vruchtwater uit de naald komt. Meestal wordt 10 - 20 ml vruchtwater afgenomen.

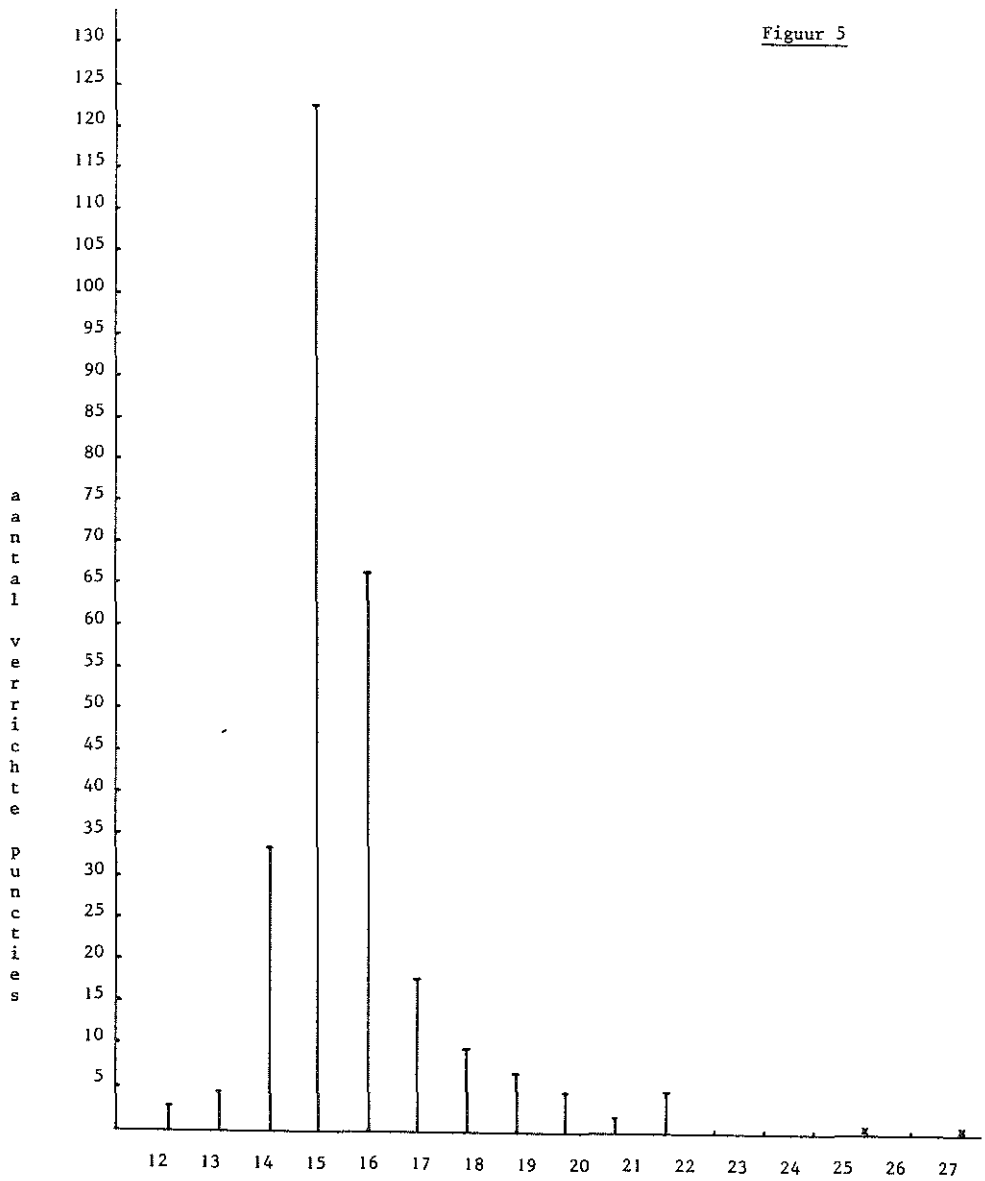
Bij contaminatie van de eerste milliliters vruchtwater met bloed, dient men de spuit door een nieuwe te vervangen. Meestal blijkt het daarna opgezogen vruchtwater bloedvrij te zijn. De contaminatie is dan waarschijnlijk veroorzaakt door enkele druppels bloed uit het myometrium, die bij de punctie in de naald gedrongen zijn. De spuit gebruikt voor opzuigen van vruchtwater dienen van plastic of van gesiliconeerd glas te zijn, om hechting van levensvatbare cellen aan de wand te voorkomen. Het vruchtwater wordt naar het laboratorium vervoerd in glazen buizen of flesjes met gesiliconeerd binnenoppervlak.

De methoden voor celkweek en chromosomenonderzoek van gekweekte vruchtwatercellen op de afdeling Celbiologie-Genetica werden beschreven door Niermeijer (1975). Microchemische analyse van enzymactiviteiten in gekweekte vruchtwatercellen (bij risico op een erfelijke stofwisselingsstoornis) werd uitgevoerd volgens Galjaard e.a. (1973; 1974a; 1974b). Het alfa-foetoproteïnegehalte werd bepaald met de radiale immunodiffusiemethode met behulp van Partigeenplaten (Behring).

2 Resultaten van 270 amniocentesen voor prenatale diagnostiek.

Van 270 tot 31-12-1974 uitgevoerde amniocentesen werd het grootste deel verricht bij een amenorrhoe van 14 t/m 16 weken (figuur 5). Op 2 na werden alle amniocentesen transabdominaal uitgevoerd. In 10 gevallen kon bij de eerste gelegenheid geen vruchtwater worden verkregen ("dry tap"); bij herhaling van de punctie 7 - 14 dagen later werd wel vruchtwater opgezogen, behalve in 2 gevallen. Hiervan was

Figuur 5



amenorrhoe in weken

x = 1 punctie

Overzicht van de verrichte amniocentesen en de duur van de amenorrhoe.

bij 1 patiënte een derde punctie nodig; 1 patiënte zag van verder onderzoek af, zij had een risico van 1 - 2 % op een kind met een chromosoomafwijking.

Er bleek een duidelijk verband te zijn tussen contaminatie van het vruchtwatermonster met bloed en de localisatie van de placenta; bij een localisatie tegen de voorwand van de uterus werd dit in 8 % van de monsters gezien, bij localisatie tegen de achterwand in 2.5 %.

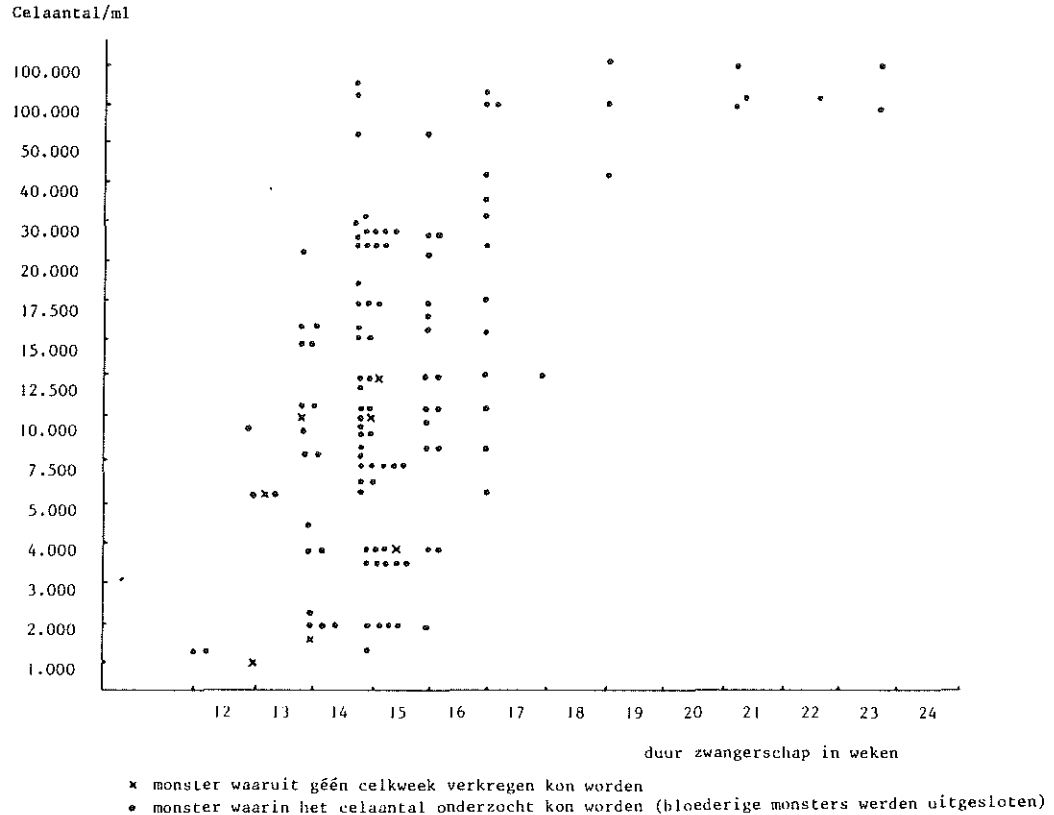
In 121 vruchtwatermonsters werd het aantal cellen per ml bepaald. De celaantallen in de 14e t/m de 16e week bleken een vrij grote spreiding te vertonen (figuur 6).

Er bleek bij toename van de ervaring met de techniek van vruchtwatercelkweek, geen relatie te bestaan tussen het celaantal per ml en het slagen van de vruchtwatercelkweek. Dit duidt erop dat niet het totale aantal cellen van belang is, maar het aantal cellen dat zich in kweek gaat delen; dit is waarschijnlijk gering en deze cellen zijn tijdens de celtelling niet te identificeren. Ook tussen het celaantal en de tijd tussen amniocentese en de uitslag van de prenatale diagnostiek bestaat geen duidelijk verband (figuur 7).

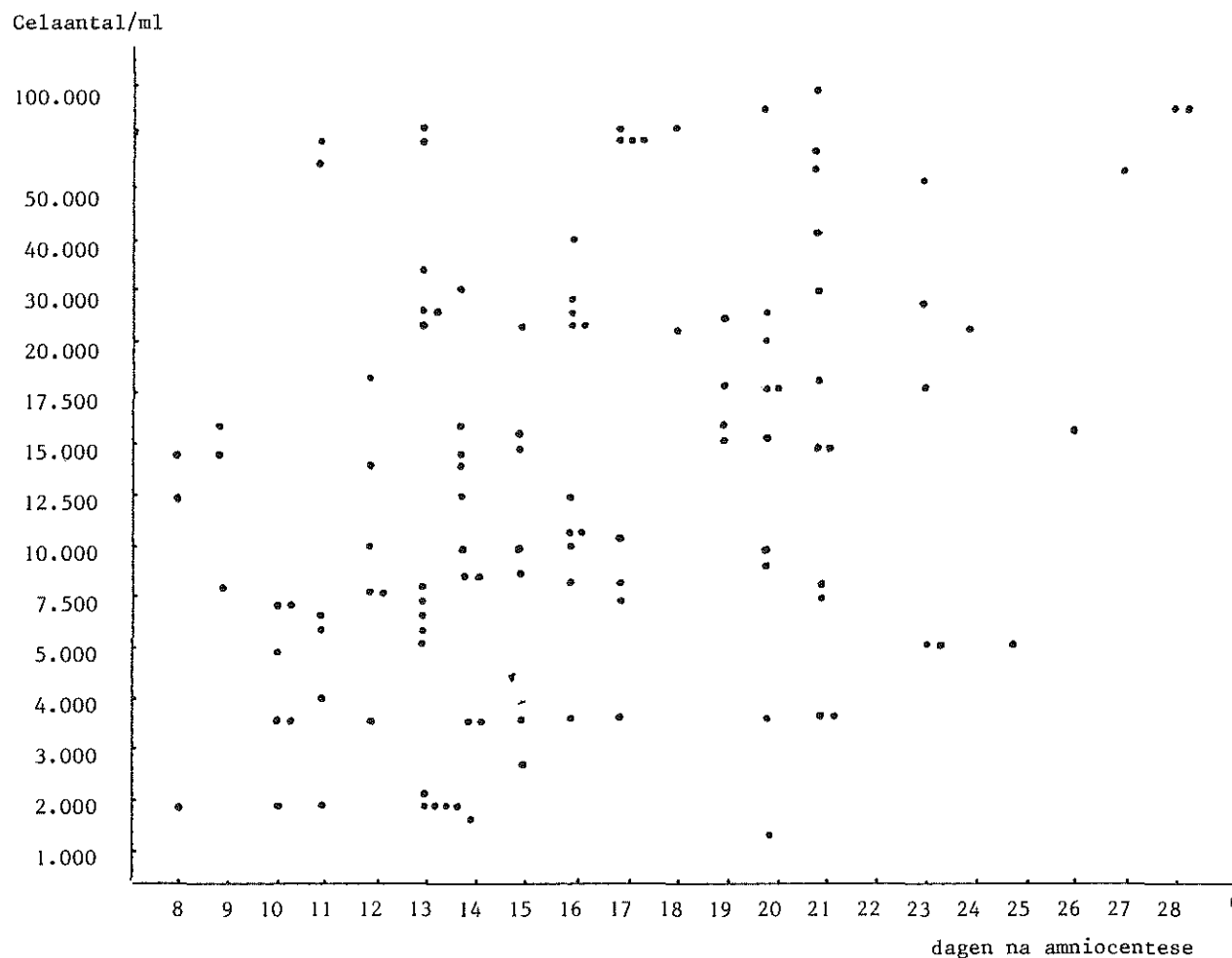
3 Complicaties na 270 amniocentesen voor prenatale diagnostiek.

Moederlijke complicaties kwamen niet voor. Van de foetale complicaties is vooral de abortus belangrijk. Een duidelijk causaal verband tussen de punctie en een daarna optredende abortus is vaak moeilijk aan te geven. Wel kan gesteld worden dat hoe langer het tijdsinterval is tussen de punctie en een spontane abortus, hoe onwaarschijnlijker -hoewel niet onmogelijk- een causale relatie moet worden geacht. Door sommige auteurs wordt een tijdsinterval van 2 weken aangehouden (Wahlström e.a., 1974), al kan een later optredende abortus soms nog als complicatie van de punctie

Figuur 6 Celaantal en zwangerschapsduur in 121 vruchtwatermonsters voor prenatale diagnostiek



Figuur 7 Cellaantal en periode tussen amniocentese en prenatale diagnose in 116 vruchtwatermonsters



te beschouwen zijn. Elk geval van abortus na amniocentese zal derhalve apart beoordeeld moeten worden.

In ons onderzoek werd spontane abortus na amniocentese, rekening houdend met het tijdsinterval van 2 weken doch ook elk geval apart beoordeleld, ingedeeld in "abortus mogelijk ten gevolge van de punctie" en "abortus waarschijnlijk niet tengevolge van de punctie". Er werden 4 (1,6 %) spontane abortus waargenomen, mogelijk veroorzaakt door amniocentese (tabel 6). Eén geval trad op 2 weken na transvaginale amniocentese (hoofdstuk 4, patiënte III). Bij pathologisch-anatomisch onderzoek werd een amnionitis vastgesteld. Deze methode van punctie werd slechts toegepast bij 2 patiënten in het begin van dit onderzoek. Van de abortus ontstaan binnen 2 weken na amniocentese bij patiënte IV (hoofdstuk 4) ontbreken helaas verdere gegevens. Patiënte V kreeg enkele dagen na amniocentese pijnloos bloedverlies; niet aangetoond kon worden in hoeverre er sprake was van een causaal verband met een mogelijke rubella infectie van patiënte. Eén geval van spontane abortus binnen 2 weken na transabdominale amniocentese in de groep "afwijkend karyogram van één van de ouders" kon niet nader onderzocht worden, doch is hier ingedeeld bij "abortus mogelijk tengevolge van de punctie". Na transabdominale amniocentese werd derhalve een spontane abortus, ontstaan binnen 2 weken na punctie en mogelijk daardoor veroorzaakt gezien in 3 van 252 zwangerschappen (+ 1.2 %). De gevallen van abortus niet tengevolge van de punctie worden in hoofdstuk 4 nader geanalyseerd.

4 Discussie.

Tijdens de beginperiode van het onderzoek werd de mogelijkheid onderzocht om amniocentese voor prenatale diagnostiek vóór de 14e - 16e week te verrichten. Amniocentese voor de 14e week bleek technisch moeilijker te zijn en

Tabel 6 Overzicht van het verloop der graviditeit na amniocentese* voor prenatale diagnostiek.

Indicaties	aantal zwanger- schappen	afloop van de zwangerschap						
		selectieve abortus	abortus waar- schijn- lijk t.g.v. de punctie	abortus waar- schijn- lijk niet t.g.v. de punc- tie	kind levend geboren		kind overleden na 28 weken	
					< 36 weken	≥ 36 weken	intra-uterien	binnen 7 dagen post partum
gevorderde leeftijd	80	4	0	2 (27e wk)	3	71	-	-
herhalings- risico syndroom van Down	89	2	3	-	2	80	2	2
afwijkend karyogram bij één van de ouders	10	1	1	1	-	7	-	1
geslachts- bepaling	39	19	-	-	1	19	-	-
stofwisselings- ziekten	13	1	-	1	1	10	-	1
defecten van de neurale buis	23	2	-	-	-	21	-	-
TOTAAL	254	29	4	4	7	208	2	4

* In 254 zwangerschappen werden 270 amniocentesen verricht, waarvan 2 transvaginaal.

meer kans op mislukken te hebben. Bij het kweken van de jonge vruchtwatermonsters (met een relatief laag celaantal) kon geen belangrijke winst in de tijdsduur tussen amniocentese en diagnose worden bereikt.

Bij amniocentese in de 14e - 16e week werd in 4 % van de gevallen bij een eerste poging geen vruchtwater verkregen. In andere onderzoeken gebeurde dit in 6 - 10 % van de gevallen (Hsu e.a., 1974: 5,9 %; Milunsky en Atkins, 1974: 10 %; Wahlström e.a., 1974: 6.8 %).

Bloedbijmenging van het vruchtwater werd in dit onderzoek gevonden in 2.5 % van de gevallen (indien de placenta aan de achterwand was gelocaliseerd) en bij 8 % bij localisatie aan de voorwand. Andere auteurs vinden 5.9 % (Hsu e.a., 1974), 10 % (Doran e.a., 1974; Henrion e.a., 1974), 12.6 % (Wahlström e.a., 1974) en 22 % (Robinson e.a., 1973). Een goede echoscopische placentalocalisatie kan zeker bijdragen tot een vermindering van het percentage bloederige vruchtwatermonsters; een dergelijk onderzoek werd echter niet door alle genoemde auteurs noodzakelijk geacht.

Het minimum celaantal benodigd voor een goede celkweek voor chromosomen- of biochemisch onderzoek is niet aan te geven. Daar men voor beide typen onderzoek een zo groot mogelijk aantal delende cellen in korte tijd wil verkrijgen, lijkt het voor de hand te liggen amniocentese te doen op een tijdstip, dat afname van 10 - 20 ml vruchtwater technisch goed mogelijk is, en dat tevens een zodanig celaantal aanwezig is, dat meerdere kweekbakjes van 1 monster kunnen worden opgezet.

De frequentie van spontane abortus na amniocentese moet worden vergeleken met het optreden van abortus in een groep contrôle-zwangeren, die geen amniocentese ondergingen, maar overigens vergelijkbaar zijn naar leeftijd, pariteit, genetisch risico, bloedgroepantagonisme etc. Een eigen contrôlegroep kon voor dit onderzoek niet ge-

vormd worden, zoals in hoofdstuk 6 nader wordt besproken. Als benadering kan men gebruiken onderzoeken naar het optreden van abortus in een groep zwangeren, die vanaf het 2e trimester werden gevolgd. Dergelijke gegevens over Nederland ontbreken; Shapiro e.a. (1962) beschreven de uitkomst van 6844 zwangerschappen in de periode van één jaar in New York van een bevolkingsgroep, die zij representatief achtten voor de algemene bevolking. Tussen de 12e - 28e week trad abortus op in ongeveer 6 % van de zwangerschappen. Tussen de 12e - 15e week was het abortuspercentage 3.7 %, tussen de 16e - 20e week 1.3 % en tussen de 20e - 28e week 0.9 %. Vrouwen boven de 35 jaar hadden een 1½ maal hogere abortuskans dan vrouwen van 20 - 24 jaar. In ons materiaal kan een schatting worden gemaakt van het totale percentage abortus in de periode van 16e - 28e week, door de groep van 252 patiënten die een trans-abdominale amniocentese ondergingen te verminderen met de 29 patiënten bij wie een selectieve abortus werd uitgevoerd en de 7 abortusgevallen op deze groep te betrekken. Dit geeft een percentage van 3,1. Het door Shapiro e.a. (1962) aangegeven percentage spontane abortus in dezelfde zwangerschapsperiode bedraagt 2,2. Deze beide percentages kunnen niet zonder meer met elkaar worden vergeleken omdat de omvang van de onderzochte groepen te sterk verschilt. Hierop berust ongetwijfeld ook de grote spreiding in de frequentie van abortus na amniocentese, namelijk 4 : 73 (Doran e.a., 1974); 3 : 100 (Golbus e.a., 1974); 7 : 477 (Milunsky en Atkins, 1974); 1 : 155 (Nadler & Gerbie, 1970); 1 : 50 (Prescott e.a., 1973) en 10 : 128 (Robinson e.a., 1973). Bovendien wisselen de criteria van complicaties binnen 24 uur na punctie (Jonatha, 1974) tot complicaties tijdens de rest van de zwangerschap (Milunsky, 1973). Bij een inventarisatie van resultaten van prenatale diagnostiek in acht Westeuropese landen

vond Galjaard (1975) een percentage abortus en vroeggeboorte van 1.3 na 3305 amniocentesen rond de 14e - 16e week. Uit deze gegevens kan in ieder geval worden geconcludeerd dat het risico na amniocentese bijzonder gering is. Zoals voor elke medische ingreep moeten de betreffende echtparen wel worden geïnformeerd over de kans dat ten gevolge van amniocentese toch complicaties mogelijk zijn.

HOOFDSTUK 4

RESULTATEN EN CONSEQUENTIES VAN PRENATALE DIAGNOSTIEK

Inleiding

Prenatale diagnostiek is gebaseerd op onderzoek van vruchtwater of gekweekte vruchtwatercellen. Het is belangrijk om na de amniocentese in de 15e - 16e week van de zwangerschap de uitslag van het vruchtwateronderzoek in zo kort mogelijke tijd beschikbaar te hebben, teneinde een door de ouders gewenste abortus zo vroeg mogelijk te kunnen uitvoeren indien ernstige afwijkingen bij de foetus aangetoond of waarschijnlijk zijn. De resultaten van prenatale diagnostiek en het verdere verloop van de 254 onderzochte zwangerschappen worden in dit hoofdstuk beschreven, ingedeeld naar de indicatiestelling (zie Hoofdstuk 2). Vervolgens wordt de begeleiding na een selectieve abortus besproken en de planning van de betrokken ouders ten aanzien van verdere gezinsuitbreiding.

A Resultaten van de prenatale diagnostiek in de verschillende indicatiegroepen.

1 Gevorderde leeftijd van de zwangere

Tot medio 1974 werd 40 jaar als de leeftijdsgrens voor het verrichten van prenatale diagnostiek aangehouden. Daarna werd deze verlaagd tot 38 jaar (zie Hoofdstuk 2). In deze groep werden 80 zwangerschappen onderzocht (tabel 7). De leeftijd van de patiënten varieerde van 38 - 46 jaar, met een gemiddelde van 42 jaar. De pariteit varieerde van 0 - V. De amniocentese werd verricht tussen de 13e - 19e week. De gemiddelde duur van de amenorrhoe was 16 weken. In vier van de 80 zwangerschappen werd een abnormaal karyogram van de foetus gevonden: 3 x een trisomie van het chromosoom 21, en 1 x 47 XXY (syndroom van Klinefelter).

Tabel 7 Prenatale diagnostiek wegens gevorderde leeftijd van de moeder.

prenatale diagnostiek					afloop van de zwangerschap						
aantal patiënten	gemiddelde leeftijd in jaren	gemiddeld interval punctie diagnose in dagen	foetaal karyogram		selectieve abortus	abortus waar-schijnlijk t.g.v. de punctie	abortus waar-schijnlijk niet t.g.v. de punctie	kind levend geboren		kind overleden na 28 weken	
			normaal	afwijkend				< 36 weken	≥ 36 weken	intra-uterien	binnen 7 dagen post partum
80	42	16	72 ^a	4 ^{ab}	4 ^{ab}	-	2	3 ^{abc}	71	-	-

^a aan twee patiënten kon geen uitslag gegeven worden.

^{ab} trisomie 21 - driemaal
47 XXY - éénmaal

^{abc} 32 weken - éénmaal
35 weken - tweemaal

Deze zwangerschappen werden op verzoek van de ouders getermineerd. De betrokken zwangeren waren in de leeftijd van 40 tot 46 jaar.

Aan twee patiënten kon geen uitslag worden gegeven. Eén keer was dit het gevolg van het mislukken van een celkweek. Daar amniocentese bij deze patiënte technisch zeer moeilijk was wegens obesitas en een tegen de gehele voorwand en in fundo liggende placenta, werd van het herhalen van de amniocentese afgezien. Bij de tweede patiënte mislukten pogingen tot amniocentese in twee zittingen, waarop van verdere pogingen werd afgezien. Beide patiënten bevielden à terme spontaan van een gezonde dochter. In twee gevallen deden zich in het verdere verloop van de graviditeit complicaties voor.

Patiënte I, een veertigjarige primigravida, werd in de 14e week van de amenorrhoe gezien met een positieve dyscongruentie, de fundus uteri reikte tot aan de navel. Bij het vaginaal toucher werd in het cavum Douglasi een grapefruitgrote, weinig beweeglijke cysteuze zwelling gevoeld, waarschijnlijk uitgaande van het rechter ovarium. De placenta bevond zich tegen de achterwand van de uterus, de amniocentese verliep zonder problemen. Tien dagen daarna werd patiënte opgenomen met pijn in de onderbuik en licht braken. De diagnose werd gesteld op bloeding in de ovariumcyste of torsie van de cyste. Bij laparotomie werd een uterus gravidus gezien, in grootte overeenkomend met een zwangerschapsduur van 15 - 16 weken. Het rechter ovarium bevatte een cysteuze tumor ter grootte van een grapefruit, die beklemd lag in het cavum Douglasi. De tumor kon met enige moeite worden geluxeerd, waarna een adnexextirpatie rechts werd verricht. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek bleek de tumor te bestaan uit een cyste van het corpus luteum, met daarin een bloeding. Binnen 48 uur na de operatie werd intra-uteriene vruchtdood vastgesteld (Doptone negatief); korte tijd later bevield patiënte

spontaan van een levenloze foetus van het vrouwelijk geslacht. De manipulaties met de uterus, die nodig waren om de cyste los te maken uit het cavum Douglasi en de adnexextirpatie zijn waarschijnlijk als oorzaken voor dit verloop aan te wijzen. De amniocentese lijkt hier geen oorzakelijke rol te hebben gespeeld. Er kon geen infectie, lekkage, of bloeding in het amnionvocht worden aangetoond. Bij patiënte II verliep de graviditeit na de amniocentese in de 15e zwangerschapsweek ongestoord tot de 27e week. In deze week trad intra-uteriene vruchtdood op. Patiënte werd elders behandeld; nadere gegevens konden niet worden verkregen.

De bij deze twee patiënten opgetreden complicaties zijn, volgens de eerder beschreven criteria, niet als gevolgen van de amniocentese te beschouwen.

2 Herhalingsrisico van Down's syndroom, niet veroorzaakt door een erfelijke translocatie.

In 89 zwangerschappen van 85 vrouwen werd prenatale diagnostiek wegens dit herhalingsrisico verricht (tabel 8). Het was niet altijd mogelijk informatie te verkrijgen over het type Down's syndroom van het voorafgaande kind, daar bij de betreffende patiëntjes vaak tijdens hun leven geen chromosomenonderzoek werd verricht. Een dragerschap van een translocatie bij één van de ouders werd dan uitgesloten door chromosomenonderzoek (Afdeling Cytogenetica). De duur van de amenorrhoe variëerde tussen 13 en 19 weken, terwijl de meeste amniocentesen werden verricht tussen de 15e en 16e week. De leeftijd van de zwangeren variëerde tussen de 22 en 38 jaar, de pariteit tussen I en III. Bij één patiënte mislukte de amniocentese, ook bij herhaling; besloten werd van verdere pogingen af te zien. In deze groep werd tweemaal een afwijkend karyogram gevonden.

Tabel 8 Prenatale diagnostiek wegens herhalingsrisico voor het syndroom van Down, niet veroorzaakt door erfelijke translocatie.

prenatale diagnostiek					afloop van de zwangerschap						
aantal patiënten	aantal onderzochte zwangerschappen	gemiddeld interval punctie diagnose in dagen	foetaal karyogram		selectieve abortus	abortus waarschijnlijk t.g.v. de punctie	abortus waarschijnlijk niet t.g.v. de punctie	kind levend geboren		kind overleden na 28 weken	
			normaal	afwijkend				< 36 weken	≥ 36 weken	intra-uterien	binnen 7 dagen post partum
85	89	17	87	2 [*]	2 [*]	3	-	2 (30wk ^{**}) (34wk ^{***})	80	2 (31wk) (42wk)	2

* afwijkingen waren: éénmaal trisomie 21, éénmaal sporadische translocatie 7/21.

** overleden 15 uur na de geboorte.

*** in leven en gezond.

Een trisomie 21 werd vastgesteld in een zwangerschap van een vrouw, die reeds eerder een kind met dezelfde afwijking kreeg. De ouders besloten tot onderbreking van de zwangerschap. Cytogenetisch onderzoek van de ouders gaf geen aanwijzingen voor het bestaan van een mozaïcisme bij één van hen.

In het tweede geval leed het voorafgaande kind aan Down's syndroom t.g.v. een 46 XY/47 XY + 21 mozaïek; bij prena-taal chromosomenonderzoek in de volgende zwangerschap werd een sporadische translocatie 46 XY (7q-, 21q+) gevonden, die gebalanceerd leek. De karyogrammen van de ouders waren normaal (Dr. W.L. Gouw, Anthropogenetisch laboratorium, Groningen). Bij een sporadische gebalanceerde reciproke translocatie bestaat een verhoogd risico op mentale re-tardatie (Jacobs, 1974), mogelijk omdat een kleine dele-tie, ontstaan in de bij de translocatie betrokken chromo-somen, niet zichtbaar is met de thans beschikbare chromo-soombandingstechnieken. De ouders werden geïnformeerd over deze kansen en besloten tot een selectieve abortus. Bij chromosomenonderzoek van het abortusmateriaal werd wederom de translocatie vastgesteld; de foetus toonde geen macro-scopische afwijkingen.

Drie zwangeren aborteerden na de amniocentese. In deze gevallen werd gezocht naar een oorzakelijk verband tussen de punctie en het vruchtverlies.

Patiënte III was een 31-jarige gravida II, para I. De duur van de amenorrhoe bedroeg 16 weken. Wegens een in strek-stand liggende uterus en een tegen de gehele voorwand en in fundo liggende placenta werd besloten tot transvaginale amniocentese via het cavum Douglassi. Binnen tien dagen na de amniocentese vertoonde patiënte lekkage van amnionvocht en op de 29e dag na de amniocentese aborteerde patiënte. Bij microscopisch onderzoek van de vruchtzak werden teke-nen van amnionitis gevonden. Deze abortus is mogelijk ver-

oorzaakt door een infectie met bacteriën, vanuit de vagina in de amnionholte gebracht bij de amniocentese. Sindsdien werd de transvaginale methode van amniocentese door ons niet meer toegepast.

Patiënte IV was een 29-jarige gravida III, para II. De duur van de amenorrhoe was 15 weken. Onder locale anaesthesie werd een transabdominale amniocentese verricht, waarbij licht met bloed gecontamineerd vruchtwater werd verkregen. Een week later trad vaginaal bloedverlies op, drie weken later aborteerde patiënte elders. Het abortusmateriaal was niet beschikbaar voor onderzoek.

Patiënte V, een 31-jarige gravida IV, para II, werd in de 14e week van de amenorrhoe transabdominaal gepuncteerd. Zij kreeg na enkele dagen pijnloos vaginaal bloedverlies. De zwangerschap eindigde in een missed abortion enkele weken na de punctie. Patiënte had een recent rubella-contact in de anamnese. De immunofluorescentiereactie was positief met een titer van 1/1056 en de CBR was 1/4. Het gelukte niet virus uit het abortusmateriaal te kweken, zodat een definitief bewijs van een rubella-infectie als oorzaak van de abortus niet kon worden geleverd.

Geconcludeerd kan worden dat de abortus bij deze 3 patiënten mogelijk samenhangt met de amniocentese.

Behalve deze drie abortus werd nog in een geval dubieus vochtverlies gezien, een dag na de punctie. Patiënte werd klinisch geobserveerd, doch vertoonde hierna geen vochtverlies meer. Bij ultrasoundonderzoek werd in de amnionholte een bewegende foetus gezien. De zwangerschap verliep verder ongestoord en patiënte beviel à terme van een gezonde jongen.

In 4 gevallen overleed het kind zonder dat een causaal verband met de punctie aantoonbaar was. Tweemaal vond het overlijden ante partum plaats, tweemaal post partum.

Patiënte VI was een 28-jarige gravida III, para II, bij

wie in de 15e week van de amenorrhoe amniocentese werd verricht. De zwangerschap werd elders gecontroleerd. In de 42e week trad een intra-uteriene vruchtdood op. Sectie werd niet verricht.

Patiënte VII, een 25-jarige gravida II, para I, onderging in de 15e week van de amenorrhoe een amniocentese. Ook deze zwangerschap werd elders gecontroleerd, het verloop zou ongestoord geweest zijn. In de 31e week voelde patiënte geen leven meer, de behandelende gynaecoloog constateerde een intra-uteriene vruchtdood. Na vier weken beviel patiënte van een sterk gemacereerde foetus. Sectie leverde geen bijzonderheden op, kweken van de foetus bleven steriel.

Patiënte VIII, gravida IV, para II, beviel in de 30e zwangerschapsweek spontaan van een levende zoon van 1190 gram, met een persisterende ductus omphaloentericus. Bij het inbrengen van een navelvenekatheter werd een fausse route naar de darm gemaakt. Het kind werd geopereerd, doch overleed 15 uur na de geboorte onder het beeld van een respiratory distress syndrome.

Patiënte IX was een 25-jarige gravida II, para I. In de 41e week van de amenorrhoe werden elders 2 pogingen tot amniocentese gedaan, beide keren werd foetaal bloed verkregen. Na enige tijd ontstonden pathologische veranderingen in de foetale hartfrequentie en werd een sectio caesarea verricht. Hierbij werd een jongen geboren van 3440 gram met een lage Apgar-score. Bij onderzoek van de nageboorte bleek een navelstrengarterie door de puncties op twee plaatsen beschadigd te zijn. Het kind overleed enkele uren post partum.

- 3 Verhoogd risico op een kind met een chromosoomafwijking t.g.v. een gebalanceerde translocatie of mozaïcisme bij één van de ouders.

Tabel 9 Prenatale diagnostiek verricht wegens afwijkingen in het karyogram van één van de ouders.

Indicaties	prenatale diagnostiek				afloop van de zwangerschap							
	aantal onderzochte zwangerschappen	normaal karyogram	translocatie		selectieve abortus	abortus waarschijnlijk t.g.v. de punctie	abortus waarschijnlijk niet t.g.v. de punctie	kind levend geboren		kind overleden na 28 weken		
			gebalan-ceerd	ongebalan-ceerd				< 36 weken	≥ 36 weken	intra-uterien	binnen 7 dagen post partum	
gebalanceerde translocatie 14/21 bij de moeder	4*	1	2	-	-	-	1	-	3	-	-	
gebalanceerde translocatie 14/21 bij de vader	1	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	
gebalanceerde translocatie 21/22 bij de moeder	1	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	
gebalanceerde translocatie 13/22 bij de moeder	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	1**	
gebalanceerde translocatie 6/13 bij de moeder, vader marker +	1	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	
2 % mozaiek 46 XX/47 XX bij de moeder	1	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	
instabiliteit in het karyogram bij de vader	1	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	
TOTAAL	10	5	2	2	1	1	1	-	7	-	1	

* In één vruchtwatermonster waren geen levensvatbare cellen aanwezig en mislukte de celkweek.

** geboren na 37 weken, overleden 1/2 uur post partum (partiële trisomie 22).

Deze groep omvat 10 zwangeren, de gegevens zijn samengevat in tabel 9. Tweemaal werd prenataal een ongebalanceerde translocatie bij de foetus gevonden. In één geval werd een selectieve abortus verricht na een prenatale diagnose van Down's syndroom ten gevolge van een ongebalanceerde translocatie 46 XY (21q; 22q); chromosomenonderzoek in een celkweek van foetaal materiaal bevestigde de diagnose. In het andere geval was de zwangerschap tijdens de punctie te ver gevorderd. Dit geval wordt hier nader beschreven.

Patiënte X, draagster van een gebalanceerde 13/22 translocatie, gravida II, para I, bracht reeds een kind met partiële trisomie 22 ter wereld, dat kort na de geboorte overleed. De behandelende gynaecoloog vroeg pas in de 25e zwangerschapsweek prenatale diagnostiek. De diagnose luidde partiële trisomie 22 ten gevolge van een ongebalanceerde translocatie. Bij een zwangerschapsduur van 37 weken werd de baring elders ingeleid. Patiënte beviel van een jongen van 1950 gram en 45 cm lengte met microcephalie, palatoschizis, dextropositie van het hart, ventrikel-septumdefect, hypospadie, cyste nier links en agenesie van de bulbus olfactorius. Het kind is kort post partum overleden. In een karyogram van gekweekte lymfocyten uit het navelstrengbloed werd de prenatale diagnose bevestigd.

In twee gevallen trad na de punctie een spontane abortus op. In het eerste geval aborteerde patiënte binnen 2 weken na de punctie; nadere gegevens konden niet worden verkregen (karyogram van de vruchtwatercellen: 46 XX).

Het tweede geval betreft patiënte XI, gravida IV, para II, draagster van een gebalanceerde 14/21 translocatie (Dr. Hustinx, Afdeling Anthropogenetica, Nijmegen). In de 14e week werd bij ultrasoundonderzoek een te kleine amnionholte gezien, een foetale schedel werd niet waargenomen en ook de aanwezigheid van foetale delen kon niet met zekerheid worden vastgesteld. Daar patiënte op grote afstand

woonde werd toch amniocentese verricht, waarbij 10 ml. helder vruchtwater werd verkregen. De celkweek toonde geen groei en na ruim twee weken werd patiënte opnieuw voor vruchtwaterpunctie opgeroepen. De uterus bleek toen niet te zijn gegroeid, de amniocentese mislukte. Drie weken later onderging patiënte elders een curettage wegens een missed abortion. Bij histologisch onderzoek werden geen foetale delen gevonden. De vraag rijst of hier sprake geweest is van een foetus met een ongebalanceerd karyogram; het risico daarop is verhoogd indien één der ouders drager is van een gebalanceerde chromosomale translocatie. Chromosomenonderzoek van het abortusmateriaal kon echter niet worden verricht.

4 Prenatale diagnostiek van erfelijke stofwisselingsstoornissen.

Tabel 10 geeft een overzicht van de resultaten van de prenatale diagnostiek van erfelijke stofwisselingsstoornissen, die in 13 zwangerschappen bij 11 patiënten werd verricht. Voorafgaand aan prenatale diagnostiek werd steeds getracht de diagnose bij een aangedaan kind in de te onderzoeken familie te bevestigen door enzymonderzoek van fibroblasten gekweekt uit een huidbiopsie. Soms moest echter worden volstaan met gegevens van morfologisch postmortaal onderzoek, van urineonderzoek of van enzymonderzoek in orgaanbiopsieën. In drie gevallen moesten de ouders worden gewezen op de beperkingen van prenatale diagnostiek, bijvoorbeeld wanneer van het voorafgaande kind slechts gegevens van morfologisch onderzoek bekend waren. Een dergelijk onderzoek laat géén zekere uitspraken toe over een enzymdefect, terwijl dat juist de parameter is die getest wordt bij prenatale diagnostiek van deze ziekten.

Alle onderzochte ziekten hebben een autosomaal-recessief

Tabel 10 Prenatale diagnostiek van erfelijke stofwisselingsstoornissen.

Indicaties	prenatale diagnostiek						afloop van de zwangerschap						
	aantal patiënten	aantal onderzochte zwangerschappen	gemiddeld interval punctie-diagnose	ziekte bij foetus uitgesloten	geen diagnose	ziekte bij foetus aangetoond	selectieve abortus	abortus waar-schijnlijk t.g.v. de punctie	abortus waar-schijnlijk niet t.g.v. de punctie	kind levend geboren		kind overleden na 28 weken	
										<36 weken	≥36 weken	intra-uterien	binnen 7 dagen post partum
ziekte van Pompe	5	7	20	4	2	1	1 [*]	-	1 ^{**}	1 ^{**}	4	-	1
metachromatische leukodystrofie	2	2	18	2	-	-	-	-	-	-	2	-	-
GM ₁ -gangliosidose	1	1	20	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Maplesyrup urine disease	1	1	16	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-
ziekte van Hurler	2	2	28	2	-	-	-	-	-	-	2	-	-
TOTAAL	11	13		10	1	1	1	-	1	1	10	-	1

* onderzoek van het abortusmateriaal bevestigde de diagnose

** in het foetale weefsel werd de diagnose M. Pompe aangetoond.

overervingspatroon. Bij elke zwangerschap is het risico op een aangedaan kind 1 : 4.

In vijf zwangerschappen met een risico voor de ziekte van Pompe was herhaling van de amniocentese noodzakelijk wegens onvoldoende groei van gekweekte vruchtwatercellen. Eén patiënte maakte een missed abortion door, ongeveer 3 weken na de punctie. Biochemisch onderzoek van het foetale materiaal toonde aan, dat de foet leed aan de ziekte van Pompe. Eénmaal werden aanwijzingen gevonden voor de ziekte van Pompe bij de foetus. Deze zwangerschap werd op verzoek van de ouders getermineerd. In het abortusmateriaal kon de diagnose bewezen worden.

Bij één patiënte werd bij amniocentese in de 14e en 16e week slechts bloederig vruchtwater verkregen, waardoor een celkweek mislukte. De ouders wilden de zwangerschap voortzetten. In de 28e week werd een premature jongen van 1100 gram (P25 - P50 van de Kloostermancurve) geboren. Enzymonderzoek toonde bij hem de ziekte van Pompe aan (Dr. J.F. Koster, afdeling Biochemie, E.U.R.).

Postnataal enzymonderzoek in leucocyten van de overige kinderen toonde aan, dat zij niet leden aan de ziekte van Pompe.

Uit twee zwangerschappen met een risico voor metachromatische leukodystrofie werden kinderen geboren, die niet aan deze ziekte leden. Ditzelfde gold voor zwangerschappen, onderzocht wegens risico op GM₁-gangliosidose, maple syrup urine disease en de ziekte van Hurler.

De uitslag van het prenatale onderzoek was meestal binnen 3 weken na de amniocentese bekend. Bij de ziekte van Hurler was deze periode 4 weken, daar voor het onderzoek van het metabolisme van radioactief sulfaat relatief veel gekweekte cellen nodig zijn.

Naast het enzymonderzoek werd in alle gevallen een chromosomenonderzoek verricht en -sinds 1974- een bepaling van het AFP in het vruchtwater.

5 Resultaten van prenatale geslachtsbepaling bij verhoogd risico op een geslachtsgebonden erfelijke ziekte.

Bij 30 patiënten werd in 39 zwangerschappen prenataal het foetale geslacht bepaald, wegens een zeker of vermoedelijk draagsterschap van een geslachtsgebonden erfelijke ziekte, zoals aangegeven in tabel 11. Alle amniocentesen werden uitgevoerd tussen de 14e en 16e week van de amenorrhoe, behalve bij één zwangere bij wie amniocentese in de 17e of 18e week werd verricht. De zwangerschapsduur was bij deze vrouw niet geheel zeker, omdat deze zwangerschap ontstaan was in aansluiting aan de lactatieamenorrhoe van een voorafgegane zwangerschap.

In deze serie was geen enkele herhaling van de amniocentese nodig, noch wegens het mislukken van de punctie, noch wegens het mislukken van de celkweek. Na geen van de amniocentesen vond een spontane abortus plaats.

Het tijdsinterval tussen amniocentese en chromosomenonderzoek was gemiddeld 13 dagen. In de laatste twee jaar, na het ontwikkelen van snellere kweekmethoden, kon dit teruggebracht worden tot gemiddeld 12 dagen. Bij de prenatale geslachtsbepaling werd altijd een volledig karyogram van gekweekte vruchtwatercellen gemaakt, daar dit betrouwbaarder is dan analyse van X of Y chromatine in kernen van ongekweekte cellen. Tevens zouden onverwachte chromosomale afwijkingen aan het licht kunnen komen. Dit werd in deze serie één keer waargenomen: bij een vermoedelijke draagster van de spierdystrofie van Duchenne werd in het karyogram van vruchtwatercellen een mozaiek van 46 XY/45 X0 gevonden. Na de abortus bleek de foetus fenotypisch van het manlijk geslacht. In verband met het langdurige beloop van de door middel van intraveneus toegediend Prostaglandine F_2 -alfa opgewekte selectieve abortus moest uiteindelijk een 20 % NaCl oplossing in de amnionholte worden ingebracht, waardoor het niet meer mogelijk was het abor-

Tabel 11 Prenatale geslachtsbepalingen bij verhoogd risico op geslachtsgebonden ziekten.

Indicaties	prenatale diagnostiek					afloop van de zwangerschap									
	aantal patiënten	aantal onderzochte zwangerschappen	gemiddeld interval punctie-diagnose	diagnose foetaal geslacht		selectieve abortus		abortus waarschijnlijk t.g.v. de punctie	abortus waarschijnlijk niet t.g.v. de punctie	kind levend geboren				kind overleden na 28 weken	
				M	V	M	V			< 36 weken		≥ 36 weken		intra-uterien	binnen 7 dagen post partum
♀ carrier voor de spierdystrofie van Duchenne	12	16	13	10	6	9	-	-	-	-	-	1	6	-	-
♀ carrier hemo-filie A	12	14	13	7	7	7	-	-	-	-	-	-	7	-	-
♀ carrier syndroom van Renpenning	1	2	11	1	1	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-
♀ carrier aquaductus stenose	1	3	16	1	2	1	-	-	-	-	1	-	1	-	-
♀ carrier syndroom van Lowe	1	1	13	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
♀ carrier α-gamma-globulinemie	1	1	15	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
♀ incontinentia pigmenti	1	1	15	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
♀ carrier syndroom van Hunter	1	1	14	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
TOTAAL	30	39	13	19	20	18	1	-	-	-	1	1	18	-	-

tusmateriaal te kweken en het mozaïcisme te verifiëren. Alle patiënten op één na besloten tot zwangerschapsonderbreking, nadat een foetaal geslacht was vastgesteld met een verhoogd risico op een geslachtsgebonden ziekte. Het prenataal vastgestelde geslacht werd in alle gevallen bevestigd door onderzoek van het abortusmateriaal. Eén patiënte, met zekerheid draagster van de spierdystrofie van Duchenne, besloot ondanks een prenataal vastgesteld manlijk geslacht van de foetus de zwangerschap voort te zetten. Zij was in haar tweede huwelijk voor de eerste keer zwanger. A terme werd een zoon geboren, bij wie de diagnostiek van een eventuele spierdystrofie nog niet kon worden afgerond in verband met zijn nog zeer jonge leeftijd.

In één geval werd een selectieve abortus verricht bij een patiënte met een vrouwelijke foetus; dit betrof een zwangere met incontinentia pigmenti (syndroom van Bloch-Sulzberger). Deze ziekte is X-gebonden dominant; bij vrouwelijke kinderen komt de ziekte in de helft der gevallen tot uiting, wanneer een manlijke foetus is aangedaan eindigt de zwangerschap bijna altijd in abortus.

6 Prenatale diagnostiek bij verhoogd risico op open defecten van de neurale buis.

In 1974 zijn de indicaties voor prenatale diagnostiek uitgebreid met de mogelijkheid om open defecten van de foetale neurale buis te detecteren door bepaling van de concentratie van het alfa-foetoproteïne (AFP) in het vruchtwater. Wegens verhoogd risico op een open defect van de neurale buis werden 23 zwangeren met eenzelfde aantal zwangerschappen onderzocht. Tabel 12 geeft een overzicht van de resultaten van prenatale diagnostiek in deze groep. Indicaties waren: het herhalingsrisico na de voorafgaande geboorte van een kind met anencephalie of spina bifida

Tabel 12 Prenatale diagnostiek van spina bifida en anencephalie.

prenatale diagnostiek					afloop van de zwangerschap						
aantal patiënten	aantal onderzochte zwangerschappen	gemiddeld interval punctie diagnose in dagen	AFP normale waarde	AFP verhoogde waarde	selectieve abortus	abortus waarschijnlijk t.g.v. de punctie	abortus waarschijnlijk niet t.g.v. de punctie	kind levend geboren		kind overleden na 28 weken	
								<36 weken	≥36 weken	intra-uterien	binnen 7 dagen post partum
23	23	7	21	2*	2*	-	-	-	21	-	-

* anencefalie, mede vastgesteld bij ultrasoundonderzoek.

AFP waarden: 90 µg/ml in de 22e week (normaal ≤ 5 µg/ml)
 90 µg/ml in de 27e week
 (bepaling met Partigen platen van Boehringer)

aperta en het risico op anencephalie bij hydramnion in de tweede helft van de zwangerschap. In de laatste groep werd de AFP bepaling verricht ter aanvulling van het ultrasoundonderzoek.

In twee gevallen werd een sterk verhoogde concentratie van AFP gevonden, resp. in de 22e en 27e week van de amenorrhoe. Het ultrasoundonderzoek toonde anencefalie aan; deze zwangerschappen werden getermineerd.

Er deden zich in deze serie géén complicaties na de punctie voor. Géén van de kinderen werd geboren met een sluitingsdefect van de neuraalbuis.

Naast de AFP bepaling werd in zwangerschappen met een herhalingsrisico voor een neuraalbuisdefect steeds een chromosomenonderzoek van gekweekte vruchtwatercellen verricht. Bepaling van de AFP-concentratie is inmiddels als routine onderzoek toegevoegd aan elk vruchtwateronderzoek dat in het kader van prenatale diagnostiek plaatsvindt. Hiermee kan de kans verkleind worden dat ouders, gerustgesteld door het uitsluiten van de congenitale aandoening die de indicatie tot de punctie vormde, bij de geboorte van het kind toch geconfronteerd worden met een zo ernstige misvorming als spina bifida of anencefalie.

B Problematiek van de selectieve abortus en de begeleiding van de patiënten na de abortus.

Men mag veronderstellen dat de zwangerschapsonderbreking op indicatie van een prenatale diagnose van een ernstige aangeboren afwijking of een sterk verhoogde kans daarop (zoals bij geslachtsgebonden afwijkingen) en de periode daarna voor vele zwangeren en hun echtgenoot moeilijk te verwerken zal zijn. Wellicht moeilijker dan in geval van een abortus op sociale indicatie omdat het bij prenatale diagnostiek immers altijd om een gewenste zwangerschap

gaat. Bovendien betreft het hier altijd een abortus in het tweede trimester, die in ieder geval lichamelijk maar mogelijk ook emotioneel meer traumatiserend is voor de moeder dan een abortus in het eerste trimester. Wellicht mede door de voorlichting over de genetische risico's leek géén van de ouders evidente schuldgevoelens te hebben. De meeste echtparen die om prenataal onderzoek vragen hebben immers reeds droevige ervaringen in gezin of familie opgedaan en hebben reeds tevoren overlegd en besloten dat ze om zwangerschapsbeëindiging zullen vragen indien er een afwijkende vrucht zou worden gevonden. Deze mogelijkheid is immers uitgangspunt voor de ouders om prenataal onderzoek te vragen. Evenmin namen wij depressies waar zoals die recentelijk na selectieve abortus werden beschreven (Blumberg e.a., 1975). Hierbij moet echter wel worden aangekend dat wij de meeste patiënten na de ingreep niet langdurig konden vervolgen.

Over genetic counseling en family-planning na selectieve abortus zijn nog nauwelijks gegevens uit de literatuur bekend. Family-planning en genetic counseling zijn uiteraard afhankelijk van het type afwijking en de specifieke gezinssituatie. De planning is zéér individueel bepaald en sterk afhankelijk van de instelling van de ouders tegenover een abortus, de grootte van het genetische risico, de sterkte van de kinderwens enz.

Hier zal een kort overzicht worden gegeven van de family-planning van de echtparen, waarvan bij de vrouw een selectieve abortus werd uitgevoerd op de hiervoor beschreven indicaties.

Zwangeren met gevorderde leeftijd (≥ 38 jaar).

De drie multiparae bij wie door het prenatale onderzoek een chromosomaal afwijkend kind werd gevonden, hebben allen na de abortus voor anticonceptie gekozen.

Het eerste echtpaar, met drie gezonde kinderen in de leef-

tijd van 8 tot 14 jaar, heeft voorlopig orale anticonceptiva gekozen; over de mogelijkheid van laparoscopische sterilisatie wilden zij nog nadenken.

Het tweede echtpaar, met twee gezonde kinderen van 12 en 13 jaar, wenste een op de hysterotomie aansluitende sterilisatie als definitieve vorm van anticonceptie.

Het derde echtpaar, met 7 gezonde kinderen van 8 - 18 jaar, heeft tijdelijk orale anticonceptie gekozen en later sterilisatie van de vrouw.

Bij één oudere primigravida werd abortus verricht wegens een prenataal gediagnostiseerde trisomie 21. Het echtpaar wenste dadelijk een nieuwe zwangerschap, die spoedig tot stand kwam. Hierin werd bij prenatale diagnostiek een normaal karyogram van de foetus gevonden en patiënte beviel à terme van een gezond kind. Dit echtpaar overweegt een nieuwe zwangerschap om hun gezin daarmee volgens hun wensen te voltooien.

Alle andere primigravidae in deze groep beschouwden na de geboorte van een eerste kind met een normaal chromosomenpatroon het gezin als voltooid.

Multiparae met verhoogde herhalingskans op chromosomale afwijkingen.

Deze groep kan als volgt worden ingedeeld:

a echtparen die reeds een kind met het syndroom van Down veroorzaakt door een trisomie 21 hebben.

Hun herhalingskans is 1 - 2 %. In ons materiaal is deze groep beperkt tot twee echtparen.

Bij het eerste echtpaar werd de tweede zwangerschap afgebroken nadat bij prenatale diagnostiek wederom een trisomie 21 was vastgesteld. De vrouw wilde aanvankelijk sterilisatie om verdere teleurstellingen te voorkomen. Na informatie over het herhalingsrisico gebruikt zij thans orale anticonceptie; zij denkt nog niet aan gezinsuitbreiding.

Het tweede echtpaar heeft na selectieve abortus, verricht wegens een prenataal vastgestelde spontane translocatie 7/21, na een periode met orale anticonceptie van één jaar gekozen voor een nieuwe zwangerschap.

b echtparen waarvan één partner drager is van een gebalanceerde translocatie of andere chromosoom-afwijking.

Ook in deze gevallen zal zeer individueel moeten worden gehandeld, worden, afhankelijk van het genetische risico en de bestaande kinderwens. Sommige echtparen zijn, gezien het vrij grote risico en de voorafgaande teleurstelling, bang om aan een nieuwe zwangerschap te beginnen, andere besluiten tot een nieuwe zwangerschap op korte termijn. Van een echtpaar, waarvan de vrouw draagster is van een gebalanceerde translocatie 21/22, wenste de vrouw tijdelijke orale anticonceptie. Na het staken hiervan ontstond een nieuwe zwangerschap die eindigde in een spontane abortus.

Een ander echtpaar, waarvan de vrouw draagster is van een gebalanceerde translocatie 13/22 (dit hoofdstuk patiënte X), heeft na de geboorte van een tweede afwijkende kind nog niet de wens opnieuw aan een zwangerschap te beginnen. Het derde echtpaar (dit hoofdstuk, patiënte XI) heeft voor sterilisatie van de vrouw gekozen.

Het vierde echtpaar, bij wie prenatale diagnostiek werd verricht wegens instabiliteit in het karyogram van de man, heeft na de geboorte van een kind met een normaal chromosomenpatroon gekozen voor vasectomie bij de man.

Echtparen met een verhoogd risico op geslachtsgebonden erfelijke ziekten.

Ook hun beslissingen zijn individueel verschillend en er mede van afhankelijk of het echtpaar al gezonde kinderen heeft. Echtparen met reeds één of meer gezonde kinderen blijken meestal te kiezen voor definitieve of tijdelijke

anticonceptie. Slechts twee echtparen wensten na de geboorte van een gezonde dochter een nieuwe zwangerschap. Helaas werd in de nieuwe zwangerschap bij beide vrouwen een manlijke foetus gediagnostiseerd. Na selectieve abortus heeft één echtpaar na tijdelijke anticonceptie voor een nieuwe zwangerschap gekozen, waarin bij prenatale geslachtsbepaling een vrouwelijke foetus werd gediagnostiseerd, die à terme werd geboren. Het tweede echtpaar had twee jaar bedenktijd nodig. Gelukkig kon ook dit echtpaar gerustgesteld worden met prenatale geslachtsbepaling, waarbij een vrouwelijke foetus werd gevonden.

Echtparen bij wie al in de eerste zwangerschap prenatale geslachtsbepaling werd toegepast, staan vaak na een selectieve abortus anders tegenover een nieuwe zwangerschap. Wij hebben bij negen kinderloze vrouwen in dertien zwangerschappen een prenatale geslachtsbepaling verricht. Na selectieve abortus besloten twee echtparen te wachten tot er in de toekomst een mogelijkheid zou zijn voor inseminatie met homologe X-spermatozoa. Alle andere echtparen hebben na een korter of langer interval een nieuwe zwangerschap in overweging genomen.

Echtparen met een verhoogd risico op een erfelijke stofwisselingsstoornis.

De family-planning wordt ook hier mede bepaald door het feit of het echtpaar al kinderen heeft, die niet aan de desbetreffende ziekte lijden. Ook deze echtparen beslissen op zeer verschillende wijze.

In één gezin werd wegens herhalingsrisico van de ziekte van Pompe drie keer prenatale diagnostiek verricht. Thans hebben deze ouders twee gezonde kinderen; een beslissing over verdere progenituur hebben de ouders nog niet genomen. De andere ouders in deze indicatiegroep hebben voor tijdelijke anticonceptie gekozen.

Ouders die principiële tegenstanders van abortus zijn kan

men bij het erfelijkheidsadvies wijzen op de mogelijkheid van heterologe inseminatie.

Discussie.

In 254 zwangerschappen met een verhoogd risico op ernstige erfelijke afwijkingen, die bij prenatale diagnostiek (waarschijnlijk) aantoonbaar zijn, stelde het onderzoek ouders in staat om deze verhoogde risico's te vermijden. Het grootste deel van de ouders kon worden gerustgesteld, doordat bij prenatale diagnostiek de onderzochte afwijking bij de foetus kon worden uitgesloten. De zwangerschap kon daarop worden voortgezet als een "normale" zwangerschap met de risico's, die elke zwangere heeft op de geboorte van een kind met een aangeboren afwijking. De waarde van de geruststelling die aan vele ouders kon worden gegeven, is niet te kwantificeren.

De doelstelling om de uitslag van het onderzoek binnen 2 à 3 weken na amniocentese aan patiënten te kunnen mededelen, werd gerealiseerd in gemiddeld 16 dagen bij de indicatiegroep "verhoogde moederlijke leeftijd", in 17 dagen bij de groep "herhalingsrisico van Down's syndroom niet veroorzaakt door een erfelijke translocatie" en in 13 dagen bij prenatale geslachtsbepaling. Nadler en Gerbie (1970), Milunsky en Atkins (1974) en Therkelsen e.a. (1972) vermelden vergelijkbare perioden tussen amniocentese en uitslag van het prenataal cytogenetisch onderzoek; bij Golbus e.a. (1974) en Prescott e.a. (1973) was deze periode langer.

De risico's van amniocentese in de vroege zwangerschap werden in het vorige hoofdstuk reeds besproken. Definitieve uitspraken hierover zijn pas mogelijk, indien een groter patiëntenmateriaal bewerkt is; de gegevens van gecombineerde Europese en Engelse onderzoeken wijzen echter nergens op een verandering van morbiditeitspatroon in de verdere graviditeit na amniocentese (Stockholm

Conferentie voor Prenatale Diagnostiek, 1975; in druk). In de groep zwangeren met verhoogde moederlijke leeftijd werd in 5 % een afwijkend foetaal chromosomenpatroon gevonden. Deze frequentie van chromosoom-afwijkingen moet worden vergeleken met cijfers uit de literatuur; tabel 13 geeft een overzicht van enkele grote series van prenataal chromosomenonderzoek op leeftijdsindicatie. Daarbij werd in 2 - 4 % van de gevallen een abnormaal karyogram gevonden. De door ons gevonden frequentie, 5 %, is nog iets hoger. Milunsky e.a. (1974) vonden 2.7 % in de leeftijdsgroep van 40 jaar en ouder en 0.6 % in de groep van 35 - 39 jaar. Tot nu toe werd voor de leeftijd van 40 jaar en ouder het risico op een chromosoomafwijking bij de foetus op 1 - 2 % geschat. Het lijkt erop, dat dit risico reeds vanaf de leeftijd van 35 jaar geldt (Littelfield e.a., 1974) en dat het boven de 40 jaar niet onbelangrijk hoger ligt.

Tot nu stelden we de leeftijdsgrens voor prenatale diagnostiek in deze groep op 38 jaar; een betrekkelijk arbitraire keuze, die vooral is gebaseerd op het aanvankelijk vermoede risico van de amniocentese, terwijl ook de limitering van personele en financiële middelen een rol speelt. Indien men zou wensen vast te houden aan een risico van 1 % of hoger als indicatie voor prenatale diagnostiek moet in de toekomst rekening worden gehouden met de noodzaak van onderzoek van alle zwangeren vanaf 35 jaar. In ons land betreft dit jaarlijks 10- à 20.000 vrouwen, waarvan voorlopig prenataal onderzoek onmogelijk is. In overleg tussen genetici, klinische specialisten, beleidvoerders en patiënten- en ouderverenigingen zou moeten worden vastgesteld welke regels in de toekomst moeten worden gehanteerd.

Een tweede belangrijke indicatiegroep is het herhalingsrisico van Down's syndroom na een voorafgaand kind met

Tabel 13 Literatuuroverzicht van prenatale diagnostiek bij zwangeren van gevorderde leeftijd.

Auteurs	Gerbie e.a. 1971	Robinson e.a. 1973	Hsu e.a. 1974	Hsu e.a. 1974	Bartsch e.a. 1974	Milunsky e.a. 1974	Milunsky e.a. 1974	Littlefield e.a. 1974 *	Littlefield e.a. 1974 *	Dit onderzoek
leeftijdsgroep	≥ 40 jr	≥ 35 jr	35-39 jr	≥ 40 jr	≥ 35 jr	35-39 jr	≥ 40 jr	35-39 jr	≥ 40 jr	≥ 38 jr
aantal onder- zochte zwan- gerschappen	104	50	69	81	162	157	146	255	347	80
aantal vast- gestelde chro- somen afwijking	4	1	3	3	2	1	4	4	9	4

* Gegevens verzameld uit diverse Noord-Amerikaanse centra.

trisomie 21. Het op grond van de literatuur verwachte herhalingsrisico van 1 à 2 % (Mikkelsen en Stene, 1970) werd bevestigd in deze serie, waarin éénmaal een trisomie 21 werd gevonden in 89 onderzochte zwangerschappen. In hoeverre de geboorte van een voorafgaand kind met een trisomie 21 leidt tot een verhoogd risico op andere chromosoom-afwijkingen dan non-disjunctions (zoals een sporadische translocatie, gevonden in dit onderzoek) is niet bekend.

Bij de indicatiestelling in deze groep was een frequent voorkomend probleem, dat de noodzakelijke gegevens over chromosomenonderzoek bij een voorafgaand kind met Down's syndroom uit het betreffende gezin ontbraken, omdat dit onderzoek niet was verricht. Indien het betreffende patiëntje nog in leven was, werd steeds chromosomenonderzoek verricht; anders werden de ouders onderzocht, om een erfelijke translocatie uit te sluiten. Op deze wijze werd een familie opgespoord, waarin Down's syndroom veroorzaakt werd door een erfelijke translocatie; verschillende familieleden konden bijtijds op hun risico's en op de mogelijkheden tot preventie worden gewezen. Het is vooral in deze groep, dat chromosomenonderzoek van de patiënt uit de betreffende familie en van de betrokken familieleden ertoe kan bijdragen, dat de mogelijkheden van prenatale diagnostiek bereikbaar worden voor dragers van zulke translocaties, die zich voordien niet van hun verhoogde genetische risico's bewust waren.

Indien één der ouders drager is van een gebalanceerde chromosomale translocatie, is er een verhoogd risico op een foetus met een ongebalanceerd karyogram en op een spontane abortus. Om in dit laatste geval onnodige puncties te vermijden is een nauwkeurig ultrasoundonderzoek nodig; bij twijfel kan men de amniocentese eventueel 1 à 2 weken uitstellen (dit hoofdstuk, patiënte XI).

Bij de prenatale diagnostiek van sommige erfelijke stofwisselingsstoornissen verliep tot voor enkele jaren een tijdsduur van 4 - 8 weken tussen amniocentese en diagnose, daar voor de betreffende enzymbepalingen grote hoeveelheden gekweekte vruchtwatercellen nodig waren; dit leidde soms tot ernstige problemen voor de ouders tijdens deze lange wachtperiode (zie o.a.: Epstein e.a., 1972; Golbus e.a., 1974). In het hier beschreven onderzoek kon voor een aantal ziekten een kortere analysetijd worden bereikt door toepassing van microchemische technieken; een ernstig bezwaar van de procedure kon zo worden opgeheven. De gedetailleerde resultaten van een aantal van deze gevallen werden reeds elders beschreven (Niermeijer e.a., 1974; 1975).

Prenatale geslachtsbepaling bij risico op ernstige geslachtsgebonden erfelijke ziekten werd uitgevoerd door chromosomenonderzoek van gekweekte vruchtwatercellen. Het daarbij vastgestelde foetale geslacht werd steeds bevestigd bij de geboorte of bij selectieve abortus. Deze methode is de enige betrouwbare en is verre te verkiezen boven b.v. geslachtsbepaling door studie van interfase chromatine in een uitstrijkje van de endo-cervix, zoals deze recent weer werd beschreven (Rhine e.a., 1975). In onze patiëntenserie besloot één zwangere, die draagster was voor de spierdystrofie van Duchenne, terug te komen op haar aanvankelijk besluit om selectieve abortus te vragen indien de foetus manlijk zou zijn. Ouders die om prenatale diagnostiek verzoeken hebben uiteraard altijd de mogelijkheid om op hun aanvankelijke voornemen terug te komen. Anderzijds zal bij de indicatiestelling vermeden worden amniocentese voor te stellen aan ouders die persoonlijke bezwaren tegen een eventuele selectieve abortus hebben. Ook bij de begeleiding na selectieve abortus wegens risico op een geslachtsgebonden erfelijke ziekte blijkt, dat de

procedure van prenatale geslachtsbepaling geen optimale oplossing is, daar in principe steeds 50 % normale manlijke kinderen worden opgeofferd om de ouders in staat te stellen een eigen gezin van niet-aangedane kinderen te vormen. Slechts voor 3 geslachtsgebonden ziekten is op dit ogenblik onderscheid tussen een wel en een niet-aangedane manlijke foetus mogelijk. Van de overige geslachtsgebonden ziekten is het biochemische defect òf niet bekend (zoals bij de spierdystrofie type Duchenne) òf niet aantoonbaar bij vruchtwater(cel)onderzoek (zoals de haemofilie). Er zijn aanwijzingen, dat het mogelijk is om in foetaal spierweefsel reeds de ziekte van Duchenne aan te tonen (Toop en Emery, 1974). Dit zou theoretisch prenatale diagnostiek van de ziekte zelf mogelijk maken, indien op veilige wijze een foetal spierbiopt zou zijn te verkrijgen. Hoewel de huidige mogelijkheden voor foetoscopie in de vroege zwangerschap, waarbij onder visuele controle een foetale biopsie of een bloedmonster zou kunnen worden afgenomen, nog niet geschikt zijn voor klinische toepassing (Scrimgeour, 1974; Wallenburg e.a., 1975; Wheelless, 1974), is in de toekomst wellicht te verwachten, dat de instrumentatie zodanig zal worden verbeterd, dat gevaar voor verstoring van de zwangerschap zal kunnen worden vermeden.

Onze ervaring met prenatale diagnostiek van neuraalbuisdefecten was in de periode tot 31-12-1974 beperkt tot een kleine groep zwangeren. Uit de literatuur blijkt de analyse van het AFP-gehalte in vruchtwater een betrouwbare indicator voor open defecten van de neuraalbuis te zijn. Vals positieve uitslagen blijken tot nu toe zeer zeldzaam te zijn (Field en Kerr, 1975). Wellicht de belangrijkste bron voor fouten is bijmenging met foetaal bloed tijdens amniocentese; dit kan leiden tot aspecifieke stijging van het AFP-gehalte van vruchtwater (Ward en Stewart, 1974;

Field e.a., 1974). Daarom wordt tegenwoordig elk zichtbaar met bloed verontreinigd vruchtwatermonster getest op de aanwezigheid van foetaal haemoglobine. Dit kan bijdragen om "vals positieve" uitslagen, zoals beschreven door Campbell e.a. (1975) te voorkomen.

Het effect dat de ervaring van een selectieve abortus op de verdere gezinsplanning heeft is tot nu weinig onderzocht. De door ons gevonden verschillen lijken individueel bepaald te zijn en ook afhankelijk van het genetische risico in de betreffende indicatiegroep. Dit is vooral duidelijk bij echtparen, die na een selectieve abortus wegens risico op een geslachtsgebonden afwijking, een verdere gezinsplanning moesten overwegen. Er is helaas nog weinig naonderzoek verricht bij families in Nederland, die van genetic counseling of prenatale diagnostiek gebruik maakten. Een dergelijk onderzoek lijkt nuttig om beter geïnformeerd te zijn over het effect van de gegeven adviezen en de vragen, die bij betreffende ouders blijven bestaan. Zo kon in dit onderzoek één maal een reeds geplande sterilisatie worden voorkomen door een patiënte, die een herhalingsrisico van 1 - 2 % op een trisomie 21 had, van dit relatief lage risico op de hoogte te stellen; zij had nog geen gezond kind.

Een goede samenwerking tussen huisarts, gynaecoloog en erfelijkheidsdeskundige is van groot belang, vooral op het gebied van indicatiestelling en verdere begeleiding.

HOOFDSTUK 5

HET UITVOEREN VAN DE SELECTIEVE ABORTUS IN HET TWEEDE TRIMESTER

A Literatuuroverzicht

Inleiding

Zoals besproken is, ligt het meest gunstige tijdstip voor amniocentese ter verkrijging van foetale cellen voor prenatale diagnostiek tussen de 14e en de 16e week van de zwangerschap. Ook met een bekorte kweektijd van twee tot drie weken brengt dit -in geval van een aangetoond ernstig genetisch defect- de problemen van een selectieve abortus in het tweede trimester met zich mee.

Deze ingreep kan dan niet meer door middel van een eenvoudige curettage worden verricht. De foetale delen, voornamelijk het foetale hoofd, zijn zo groot dat dilatatie van het cervixkanaal onmogelijk is zonder blijvende schade. Ook is het gevaar van heftige fluxus bij het verwijderen van de placenta te groot. Men zal daarom liever een methode kiezen die de zwangere uterus zelf de inhoud doet uitdrijven. De ideale methode voor het uitvoeren van een abortus artificialis of wel partus arte immaturus moet aan de volgende criteria voldoen:

- altijd succes hebben;
- het proces van ontlediging slechts kort van duur doen zijn;
- eenvoudig toe te passen zijn;
- minimale lichamelijke en psychische belasting voor de zwangere meebrengen;
- géén bijwerkingen hebben;
- geen complicaties teweeg brengen.

Een methode tot abortus artificialis die aan alle hier geschetste criteria voldoet is niet beschikbaar; alle

thans beschikbare methoden blijven nog tamelijk ver van het optimum verwijderd. In principe zijn drie verschillende methoden tot abortus artificialis in gebruik.

- 1 Injectie van een hypertone oplossing van zout of andere stoffen in de amnionholte, waardoor na een zekere latentietijd de uterus tot contraheren en uitdrijven van de inhoud wordt gebracht.
- 2 De toediening van myometrium stimulantia, intra-veneus, intra-ovulair of intra-uterien extra-ovulair. Meestal wordt een combinatie van beide genoemde technieken toegepast.
- 3 De hysterotomie, waarbij de uterus via een snede in de uteruswand ontledigd wordt.

De genoemde drie technieken zullen achtereenvolgens nader worden beschreven.

1 Abortus artificialis door middel van instillatie van een hypertone oplossing in de amnionholte

Aburel beschreef in 1939 als eerste abortus artificialis door middel van instillatie van een hypertone zoutoplossing (33 % NaCl.). Anderen gebruikten oplossingen zoals 40 % formaline (Boero, 1935), 50 % dextrose en ureum (Playfair, 1941). Het meest gebruikt werd een 20 % NaCl-oplossing, vooral in Japan (Wagatsuma, 1965) en in de Verenigde Staten van Amerika (Schiffer, e.a. 1973). Wat betreft het werkingsmechanisme van de ingespoten hypertone zoutoplossing meenden Bengtsson en Csapo (1962) dat chemische beschadiging van de placenta de progesteronproductie zou doen dalen met als gevolg het wegvallen van het remmend effect van progesteron op het myometrium en het ontstaan van weeën. Als prikkelende factor voor het myometrium noemden Csapo e.a. (1970) de verhoging van de intra-uteriene druk die zou ontstaan doordat het ingespoten hypertone zout het volume van de amnionholte door

aantrekken van vocht vergroot. Zoals Klopper e.a. (1966) en Christie e.a. (1966) histologisch demonstreerden blijft echter 80 % van de placenta onbeschadigd zodat geen grote terugval van de placentaire hormoonproductie te verwachten is. Inderdaad vonden Short e.a. (1965) dat het effect van instillatie van 20 % NaCl in de amnionholte op de progesteronproductie maar zeer gering was. Lauersen e.a. (1974) vond een lichte daling van het progesterongehalte in het plasma na instillatie van hypertoon zout in de amnionholte. In de eerste zes uur na de instillatie daalde de plasma progesteron concentratie met 27 %, tijdens de uitdrijving van het zwangerschapsprodukt was de plasma progesteron concentratie nog 33 % van de oorspronkelijke waarde.

Ten aanzien van een eventuele vermindering van de oestrogenenproductie door de placenta na intra-amniotische injectie van hypertoon zout zijn in de literatuur tegenstrijdige gegevens te vinden. Betreffende de oestrogeenuitscheiding in de urine na instillatie van hypertoon zout werd door Kerr e.a. (1966) een stijging en door Klopper e.a. (1966) en Lauersen e.a. (1974) een daling gevonden. Meer recent kwam de mogelijkheid naar voren dat het vrijkomen van prostaglandines in de zwangere uterus het werkingsmechanisme van de hypertone zoutoplossing zou kunnen verklaren. Kloeck en Jung (1973) konden bij proeven in vitro met menselijk myometriumweefsel vaststellen dat door het rekken van myometriumvezels prostaglandine- E_2 en prostaglandine- F_2 alfa uit de vezels vrijkomen. Door de instillatie van hypertoon zout neemt het volume van de amnionholte met 25 - 30 % toe (Gochberg e.a., 1966). De volumetoename betekent rekking van het myometrium en dat zou door vrijkomen van prostaglandines tot weeën kunnen leiden. Een andere mogelijkheid is dat prostaglandines vrijkomen uit door het hypertone zout beschadigde deci-

duacellen (Gustavii, 1973). Anderson en Turnbull (1968) stelden vast dat de instillatie van hypertoon zout necrose van deciduacellen teweeg brengt. In overeenstemming met het vrijkomen van prostaglandines uit beschadigde deciduacellen is de waarneming van Gustavii (1974). Deze bepaalde de concentratie van prostaglandine- E_2 in het amnionvocht op geregelde tijden na extra-amniotische instillatie van 20 % NaCl en vond dat de concentratie van prostaglandine E_2 in het vruchtwater toenam.

Voor het intra-amniotisch toedienen van hypertone zoutoplossing wordt amniocentese toegepast volgens de techniek die in hoofdstuk 3 werd beschreven. Door de punctienaald of door een via de naald ingebrachte catheter worden enkele tientallen tot enkele honderdtallen milliliters vruchtwater afgenomen. Dit vruchtwater wordt vervangen door ongeveer eenzelfde hoeveelheid van 20 % NaCl oplossing. Het inbrengen gebeurt door middel van een spuit of een druppelinfuus langzaam en onder voortdurende contrôle van de toestand van de zwangere. Na inbrengen van de zoutoplossing wordt de punctienaald of de catheter verwijderd. In afwachting van weeënactiviteit houdt de zwangere bedrust wanneer sedativa zijn toegediend; indien dat niet het geval is kan enige mobilisatie worden toegestaan voor eten, wassen en toiletbezoek (Goodlin e.a., 1969). De keuze van de hoeveelheid af te nemen vruchtwater en in te brengen hypertone zoutoplossing is arbitrair en wordt in de literatuur nergens nader gemotiveerd. Zelden wordt meer dan 250 ml hypertoon zout ingebracht, waarschijnlijk uit veiligheidsoverwegingen (Tabel 14).

Om het optreden van weeën te bespoedigen wordt veelal na een zekere rustperiode (4 - 24 uur) intraveneus oxytocine toegediend in een dosering van 75 tot 400 mE/minuut. (Bracken e.a., 1972; Futoran e.a., 1969; Goodlin e.a., 1969; Gustavii, 1974; Kerenyi, 1973).

Tabel 14 Enkele gegevens uit de literatuur betreffende de afgenomen hoeveelheid vruchtwater en de ingebrachte hoeveelheid hypertone zoutoplossing voor het opwekken van abortus artificialis.

Auteur	Hoeveelheid afgenomen vruchtwater in ml	Hoeveelheid 20 % NaCl in ml
Anderson en Turnbull (1968)	200	200
Bengtsson en Csapo (1962)	10 - 200	100 - 200
Bracken e.a (1972)	162 - 288	172 - 228
Csapo e.a. (1970)	188 - 260	207 - 259
Futoran (1969)	15 - 650	35 - 350
Galen e.a. (1974)	max. 200	max. 220
Goodlin (1969)	50 - 200	minim. 200
Kerenyi e.a. (1973)	50 - 500	150 - 250
Lauersen e.a. (1974)	50	200
Pathak (1968)	niet aangegeven	100 - 300 (bij hydramnion)
Shaw en Ballard (1974)	30 - 50	max. 200

Het tijdsinterval tussen het inbrengen van het hypertone zout en de abortus varieëert sterk, met een gemiddelde van 20 - 30 uur (Bengtsson en Csapo, 1962; Bracken e.a., 1972; Futoran, e.a., 1969; Goodlin, e.a., 1969; Shaw en Ballard, 1974). Volgens Bracken, e.a. (1972) is dit tijdsinterval niet gecorreleerd met de pariteit of de leeftijd van de zwangere, de bereikte graad van hypertoniciteit van het vruchtwater, het tijdsinterval tussen de instillatie en de dood van de foetus, of met de mate van degeneratie van amnion en chorion.

In de literatuur MacDonald en Aaro, 1974; Phillips e.a., 1974; Wagatsuma, 1965) zijn de volgende ernstige complicaties ten gevolge van injectie van hypertone zoutoplossing in de amnionholte beschreven: vruchtwaterembolie, stollingsstoornissen met bloedingen, uterus- of cervixruptuur met bloedingen, septische shock, hemolyse (vooral bij sikkelcelanemie), cardiovasculaire shock en longoedeem. De beide laatste complicaties zijn mogelijk het gevolg van een hypernatriemie, die kan ontstaan wanneer de hypertone zoutoplossing in plaats van in de eiholte direct in een moederlijk vat wordt gespoten, of wanneer bij slechte nierfunctie de diffusie van zout uit de eiholte naar de moederlijke circulatie niet door de renale excretie van zout kan worden gecompenseerd. Door sterke hypernatriemie ontstaat overvulling van het vaatstelsel met als gevolg een insufficiëntie van de circulatie en/of longoedeem, vooral bij zwangeren met een hart- of longlijden. Bij vele ernstige complicaties gaat het echter niet om specifieke gevolgen van de zoutinstillatie maar om aspecifieke gevolgen van de abortus artificialis zoals een achtergebleven placentarest en infectie van de eiholte (Schiffer, e.a., 1973). Een groot aantal, zo niet de meeste, complicaties kan worden voorkomen door een aantal fouten te vermijden, zoals het niet aseptisch werken (waardoor de amnionholte geïnfecteerd kan raken), het direct intravasaal spuiten (door onvoldoende contrôle of de punt van de naald goed ligt) en het onnauwkeurig opnemen van de anamnese waardoor eventueel een hart- of longlijden van een zwangere kan worden gemist (Wagatsuma, 1965).

Over de frequentie van dodelijke complicaties als gevolg van artificiële midtrimester abortus met behulp van hypertoon zout vonden wij in de literatuur uiteenlopende getallen: 2 ^o/oo (op 6611 abortus, Wagatsuma, 1965); 0,2 ^o/oo (op 29.474 abortus, Schiffer e.a., 1973) en 0 (op

5000 abortus; Kerenyi e.a., 1973). Deze laatste auteur geeft tevens een overzicht van de morbiditeit in zijn materiaal. Dit overzicht is weergegeven in tabel 15.

Tabel 15 complicaties bij 1000 patiënten bij wie abortus artificialis in het tweede trimester werd uitgevoerd door middel van instillatie van hypertoon zout. Gegevens van Kerenyi e.a., 1973.

Retentio placentae	12,9 %
Fluxus > 500 ml	2,3 %
hypofibrinogenemie (fibrinogeen in serum ≤ 100 mg/100 ml)	0,3 %
Vruchtwaterembolie (verdenking op)	0,1 %
Amnionitis	0,1 %
Cervicale laceratie	0,1 %
Perineale laceratie	0,1 %

2 Stimulatie van het myometrium

Het ligt voor de hand abortus op te wekken door stimulatie van het myometrium. Hiervoor zijn toegepast de weeënstimulerende middelen oxytocine en prostaglandine F₂ alfa en E₂.

a Abortus door middel van oxytocine. Door toediening van uitsluitend oxytocine is meestal geen abortus of partus immaturus op te wekken, zelfs niet met gebruik van zeer hoge doseringen, in de orde van 400 mE/minuut (Liggins, 1974). Een abortus is meestal wel door toediening van oxytocine op gang te brengen als het cervixkanaal eerst wordt opgerekt met behulp van laminariastiften. Voor een

voldoende oprekking van het cervicaal kanaal is het noodzakelijk de laminariastiften herhaalde malen in te brengen. Duidelijke nadelen van deze methode zijn de noodzaak bij herhaling intra-uteriene manipulaties te verrichten en de lange duur van het opwekken van de abortus. Als complicaties van de methode worden genoemd:

- een latere cervixinsufficiëntie doordat de cervix door gebruik van te veel stiften te sterk is opgerekt;
- kans op perforatie van de uteruswand bij het inbrengen van de stiften;
- kans op infectie van de uterusinhoud.

De lange duur van deze methode en de mogelijke complicaties stempelen de combinatie van laminariastiften en oxytocinestimulatie tot een abortusmethode die bij voorkeur slechts dan zal worden gebruikt, wanneer andere, minder gevaarlijke, middelen niet beschikbaar zijn of hebben gefaald.

b Abortus door middel van prostaglandines (PG). Klinisch zijn PGF_2 alfa en PGE_2 toegepast voor opwekken van abortus in het eerste en tweede trimester (Karim en Filshië, 1970; Karim en Sharma, 1971). Al snel werd duidelijk dat intra-veneuze toediening van prostaglandine F_2 -alfa en vooral E_2 in een effectieve dosering in een hoog percentage van de gevallen tot onaangename bijverschijnselen leidde. PGF_2 -alfa en PGE_2 geven bijna dezelfde complicaties. De meest voorkomende zijn: misselijkheid, braken, diarree en hoofdpijn (Brenner e.a., 1973; Corlett en Ballard, 1974; Lauersen e.a., 1974; Seppälä e.a., 1972). Andere complicaties zijn: koude rillingen, temperatuurstijging (Lauersen en Wilson, 1974), hypothermie, bradycardie, hypertensie (Ylöstalo e.a., 1974), convulsies en passagère veranderingen op het E.E.G. (Lyneham e.a., 1973). Het optreden van leucocytose werd beschreven door Lauersen e.a. (1974) en Seppälä e.a. (1972). Een minder voorkomende complicatie is het optreden van een cervix-

ruptuur als gevolg van krachtige weeën en een te weinig ontsloten cervix (Kajanoja e.a., 1974).

Getracht werd de benodigde doses prostaglandine te verminderen door combinatie met intra-veneuze toediening van oxytocine. Maar ook van deze combinatie werden veel onaangename nevenwerkingen gezien (Beazley en Clarke, 1975). Daarom werd overgegaan tot locale toediening van prostaglandines, hetzij intra-ovulair hetzij extra-ovulair, tussen eivliezen en myometrium.

Door middel van amnionpunctie kunnen prostaglandines intra-ovulair worden toegediend. De benodigde dosis kan zowel in éénmaal alsook in een zeker aantal kleinere doses gefractioneerd worden toegediend. De totale benodigde dosis van PGF_2 -alfa ligt in de orde van grootte van 25 - 65 mg. Ter vermindering van het optreden van bijwerkingen kan de dosering van de prostaglandines worden verlaagd door combinatie met intra-veneuze toediening van oxytocine of met intra-amniotische toediening van ureumoplossing (Craft, 1973) of 20 % NaCl oplossing (Bostofte e.a., 1975). Tabel 16 geeft een overzicht van de gepubliceerde resultaten van de verschillende methoden van intra-ovulaire toediening van prostaglandine.

Extraovulaire toediening van prostaglandines gebeurt via een dunne catheter die door het cervixkanaal wordt opgeschoven tot in de uterus tussen de vliezen en de uteruswand. De toediening van de prostaglandines via de catheter kan continu plaatsvinden door middel van een infusiepomp, of intermitterend hetzij met een constante dosis, hetzij met een opklimmende dosis. De benodigde dosis ligt doorgaans tussen 0.1 tot 2 mg per uur. Tabel 17 geeft een literatuuroverzicht van de resultaten behaald met deze methodiek.

MacKenzie e.a. (1974) vergeleken de intra-ovulaire en extra-ovulaire toediening van PGF_2 alfa voor wat betreft de nevenwerkingen en de duur van de inductie. Op grond van dit onderzoek lijkt de extra-ovulaire toediening de voorkeur te verdienen.

Tabel 16. Literatuuroverzicht van abortusinductie door middel van
intra-ovulaire toediening van Prostaglandine F₂-alfa.

auteur	jaar	patiënten aantal	eerste dosis in mg	tweede dosis (na 24 uur) in mg	aantal pa- tiënten aan wie tevens oxytocine i.v. werd toegediend	gemiddeld interval tot abortus in uren
Brenner e.a.	1973	40	50	-	-	19.1
Corlett en Ballard	1974	30	40	-	-	24.1
Dillon e.a.	1974	37	61	-	3	18.8
Hendricks e.a.	1974	98	25-75	-	-	17.3-20.4
Hingorani e.a.	1974	43	48	-	1	20
Järvinen e.a.	1973	61	35	-	-	35.3
Kajanoja e.a.	1974	36	35	-	-	28.7
Laitinen en Pystynen	1974	47	25	-	25	23.2
Lauersen e.a.	1974	20	40	-	na 24 uur	16.24
MacKenzie e.a.	1974	22	25-50	-	11	37.3
Seppälä e.a.	1972	57	25	25	36	17.33 met oxytocine 26.6 zonder oxytocine
Seppälä e.a.	1973	58	25	25	58	19.8
Wentz e.a.	1973	132	25	25	-	18.3

Tabel 17 Literatuuroverzicht van abortus inductie door middel van extra-ovulaire toediening van Prostaglandine F_2 -alfa en Prostaglandine E_2 .

auteur	jaar	patiënten aantal	Hoeveelheid PGF_2 -alfa in mg totaal	aantal pa- tiënten aan wie tevens oxy- tocine i.v. werd toe- gediend	gemiddeld interval tot abortus in uren
Dillon e.a.	1974	34	2-40	4	15.68
Fylling en Refedal	1974	100	5	-	24 (81 %)
Järvinen e.a.	1973	54	1.5-14	-	20.3
Kajanoja e.a.	1974	43	11.2	-	19.3
Lauersen e.a.	1974	76	4/uur	-	16.21
MacKenzie e.a.	1974	92	1.7-30	59	25.1
Read e.a.	1974	40	E_2 165/uur	-	15.75
Seppälä e.a.	1973	68	19.7-27.5	45	19.8 met oxytocine 26.9 zonder oxytocine

de nevenwerkingen en de duur van de inductie. Op grond van dit onderzoek lijkt de extra-ovulaire toediening de voorkeur te verdienen.

3 Hystérotomie

In tegenstelling tot de hiervoor beschreven methoden van

het tot stand brengen van abortus per vias naturales door het opwekken van weeënactiviteit wordt bij de hysterotomie het zwangerschapsproduct via een incisie van de uteruswand verwijderd. Het openen van de uterus kan plaatsvinden langs abdominale weg of via de vagina. Vroeger bestond voorkeur voor hysterotomie langs vaginale weg daar hiervoor de peritoneaalkholte niet hoefde te worden geopend. Daarbij werd na incideren van de vaginawand en afschuiven van de blaas de voorwand van de cervix gekliefd. Thans wordt deze ingreep bijna niet meer toegepast (Käser e.a., 1973), daar hysterotomie langs abdominale weg technisch eenvoudiger is en voor infectie van de peritoneaalkholte geen vrees meer bestaat.

De voorbereiding voor de abdominale hysterotomie is gelijk aan die voor iedere laparotomie. De buik wordt geopend via een Pfannenstielincisie of een mediane onderbuikssnede. De uterus zelf kan op verschillende wijzen worden geïncideerd:

- longitudinale incisie van de voorwand boven de aanhechting van het blaasperitoneum;
- longitudinale incisie van de fundus uteri;
- dwarse incisie van de fundus uteri;
- lage, dwarse incisie van de voorwand beneden de omslagplooï van het blaasperitoneum, ter plaatse waar het onderste uterussegment wordt gevormd.

De laatst genoemde incisie geniet de voorkeur, mede omdat door het transversale verloop van de arteriele vaten en de myometriumvezels in de uteruswand deze structuren bij een dwarsverlopende incisie minder worden gelaedeerd. Na het incideren van de uteruswand wordt het hele zwangerschapsproduct manueel en zonodig ook instrumenteel uit de uterusholte verwijderd. De uteruswand wordt gesloten door het myometrium in twee lagen te hechten. Het blaasperitoneum wordt over de myometriumwond gesloten.

De hysterotomie als methode van abortus heeft, ten opzichte van abortus langs vaginale weg door middel van uterusstimulatie, het voordeel dat de patiënte vanwege de narcose het abortusproces niet bewust ondergaat. Een uitgesproken nadeel is natuurlijk het feit dat het om een chirurgische ingreep gaat met de daaraan verbonden risico's. Bovendien blijft altijd een litteken in utero bestaan, wat ook een zeker risico in een volgende zwangerschap met zich meebrengt (Clow en Crompton, 1973). Als routine methode voor abortus in het tweede trimester is daarom de hysterotomie niet geschikt. Indicaties tot hysterotomie als methode van abortus worden gevormd door sterilisatiewens en door een reeds aanwezig litteken in utero, wat stimulatie van het myometrium meer riskant maakt.

Rhesus-immunisatie als complicatie van abortus artificialis.

Tenslotte dient nog aandacht te worden geschonken aan het optreden van rhesus-immunisatie na een met één der hiervoor genoemde methoden opgewekte abortus. Onder fysiologische omstandigheden vindt gewoonlijk een geringe overgang van foetale erythrocyten naar de moeder plaats tijdens de baring; ook bij spontane of artificiele abortus kunnen foetale erythrocyten in de moederlijke circulatie komen (Kristoffersen, 1962). Overgang van foetale erythrocyten naar de moeder tijdens de zwangerschap blijkt vooral het gevolg te zijn van medische en traumatiserende handelingen (Matthews en Matthews, 1969; Zipursky e.a., 1963). Ook bij abortus artificialis is foeto-maternale transfusie aangetoond. Freda e.a. (1970) vonden dit bij 3 - 4 % rhesusnegatieve zwangeren na een midtrimester abortus artificialis. Queenan e.a. (1971) onderzochten in 202

gevallen van abortus artificialis met hypertone zoutoplossing vóór en ná de abortus het moederlijke bloed zowel op foetale erythrocyten door middel van de Kleihauer-test, alsook op rhesusantilichamen in geval de zwangere rhesus negatief was. Door zijn eigen resultaten te combineren met die van Jörgensen (1969) en Murray e.a. (1970) kwam Queenan tot een frequentie van rhesusimmunisatie bij rhesus negatieve zwangeren die abortus artificialis ondergingen, van 5,5 %.

Het ontstaan van rhesus-immunisatie na een foeto-maternale transfusie kan worden voorkomen door tijdig aan de rhesus negatieve vrouw een dosis anti-D-gammaglobuline te geven, waardoor de foetale erythrocyten worden weggevangen. Een dosis van 200 gamma antirhesus-D-gammaglobuline is voldoende om een foeto-maternale transfusie van maximaal 20 ml bloed te neutraliseren (Borst-Eilers, 1972). Uit de literatuur komen overtuigende aanwijzingen naar voren, dat het nodig is rhesus negatieve zwangeren die nog niet geïmmuniseerd zijn na de abortus met anti-D-gammaglobuline te beschermen. Deze bescherming wordt door ons dan ook als routine toegepast. Theoretisch zou men dit moeten kunnen doen op geleide van de uitslag van de vóór en ná de abortus verrichte Kleihauer test. In de praktijk lijken de uitslagen van deze test niet voldoende betrouwbaar, zeker niet indien verricht in het eerste of in het begin van het tweede trimester (Borst-Eilers, 1972). Het is onzes inziens dan ook beter het anti-D-gammaglobuline in de genoemde gevallen als routine toe te dienen.

B Eigen materiaal.

In de periode van 1 januari 1971 tot 31 december 1974 werd in het kader van de prenatale diagnostiek bij 29 patiënten selectieve abortus verricht. De in tabel 18 vermelde diagnoses vormden de indicaties voor de door ons uitgevoerde selectieve abortus.

Tabel 18 Indicaties tot het uitvoeren van selectieve abortus
van 1.1.1971 tot 31.12.1974.

Down's syndroom t.g.v. trisomie G 21	4
Down's syndroom t.g.v. ongebalanceerde translocatie 21/22	1
Sporadische translocatie 7/21	1
Syndroom van Klinefelter	1
Mannelijke foetus gevonden bij prenatale ge- slachtsbepalingen bij X-gebonden erfelijke ziekten	19
Ziekte van Pompe	1
Anencefalie	2
TOTAAL	29

Er werden door ons verschillende methoden voor de interruptie toegepast (Tabel 19). Aanvankelijk werd uitsluitend instillatie van hypertone zoutoplossing toegepast, zonodig gevolgd door intra-veneuze stimulatie met oxytocine, zoals destijds in de literatuur werd aangegeven. Toen prostaglandine kon worden verkregen werd overgegaan op intra-uteriene toediening van prostaglandine F_2 -alfa, daar deze methode volgens de literatuur ten aanzien van het beoogde doel een grote mate van succes heeft en, in tegenstelling tot de instillatie van hypertoon zout, minder kans geeft op levensgevaarlijke complicaties. Een ander argument voor het gebruik van PGF_2 -alfa als methode der keuze bij het uitvoeren van een selectieve abortus is, dat de celkweek uit het abortusmateriaal voor bevestiging van de prenatale diagnose een betere groei toont dan wan-

Tabel 19 Overzicht van de gebruikte methoden voor selectieve abortus in het tweede zwangerschaps-trimester.

Intra-amniotische injectie van 20 % NaCl oplossing	15
Intra-amniotische toediening van PGF_2 -alfa	8
Extra-amniotische toediening van PGF_2 -alfa	2
Abdominale hysterotomie	2
Laminariastiften en stimulatie met oxytocine	2
<hr/>	
TOTAAL	29

neer de abortus met 20 % NaCl wordt opgewekt (Golbus e.a., 1974; Park e.a., 1974).

Abdominale hysterotomie en laminariastiften werden slechts op speciale indicatie toegepast.

De door ons gevolgde procedures en de hiermee bereikte resultaten zullen nu kort worden beschreven. Pre-operatief werden bij iedere patiënte het hemoglobinegehalte, de hematocriet, de lever- en nierfuncties, het fibrinogeen-gehalte en het trombocyten-aantal bepaald. De bloedgroep en rhesusfactor waren reeds vóór de diagnostische amniocentese bepaald. Bij alle patiënten werd pre-operatief een infuus met 5 % glucose aangelegd. De observatie van alle patiënten na de amniocentese werd volgens een uniform protocol verricht. Er werd gelet op verschijnselen van mis-selijkheid, braken, diarree, vaginaal bloedverlies en temperatuursverhoging.

Intra-amniotische instillatie van 20 % NaCl.

Bij 15 patiënten werd een 20 % NaCl oplossing in de amnionholte gebracht. Zoals reeds vermeld werd door Wagatsuma (1965) en Schiffer e.a. (1973) is een goede selectie van patiënten op grond van nauwkeurige anamnese wenselijk vóór men deze methode toepast. Een litteken in de uterus

vormt een contra-indicatie. Long-, hart- en nierlijden vormden wegens een grotere kans op longoedeem en decompensatio cordis eveneens contra-indicaties voor deze methode.

De hoeveelheid opgezogen vruchtwater varieerde van 70 tot 150 ml. Zoals ook in de literatuur wordt aangegeven (Goodlin e.a., 1969; Kerenyi e.a., 1973; Schiffer e.a., 1973) verwijderden wij zoveel vruchtwater, dat na afnemen van de spuit van de naald het vruchtwater nog spontaan uit de naaldopening opwelde. Men weet dan zeker dat de naaldpunt vrij in de amnionholte ligt zodat de in te spuiten NaCl-oplossing ook werkelijk in de amnionholte terecht komt. Met behulp van een 50 ml spuit werd vervolgens eerst 4 - 5 milliliter steriele 20 % NaCl-oplossing langzaam in de vruchtzak ingespoten als proefdosis. Wanneer de patiënte hierop geen ongewenste verschijnselen vertoonde werd meer hypertoon zout ingebracht. De door ons ingebrachte hoeveelheden varieerden van 50 tot 250 ml.

Tijdens het inspuiten van de proefdosis en tijdens de verdere instillatie werd met name gelet op het optreden van verschijnselen als:

- pijn in de onderbuik of in de rug;
- gevoel van warmte in de onderbuik, flushes;
- tekenen van vasculaire shock;
- verandering in grootte of consistentie van de uterus.

Na het inbrengen van de zoutoplossing bleven de patiënten in afwachting van het optreden van weeënactiviteit ambulantly op de klinische afdeling. Het gebruik van lichte maaltijden en drinken was toegestaan.

Als binnen 24 uur geen contracties van de uterus waren opgetreden werd overgegaan tot toediening van oxytocine per intraveneuze infusie. De dosering werd geleidelijk opgevoerd totdat voldoende sterke contracties waren verkregen. De gemiddelde benodigde dosis bedroeg ongeveer 100 mE per minuut. In één geval was een dosering van 400 mE per mi-

nuut nodig.

In tabel 20 zijn de resultaten van de 15 patiënten samengevat. Tweemaal moest een curettage uitgevoerd worden wegens incomplete abortus. Behalve éénmaal een lichte endometritis deden zich geen bijzonderheden voor. Twee patiënten aborteerden binnen 24 uur, er was geen extra oxytocine stimulatie nodig. Bij de andere 13 patiënten moest de uterus met oxytocine worden gestimuleerd.

Intra-uteriene toediening van prostaglandine. Vanaf medio 1973 hadden wij de beschikking over prostaglandine F_2 -alfa* en werd besloten de selectieve abortus uit te voeren door middel van prostaglandine, op grond van de eerder genoemde argumenten. Er werd gekozen voor intra-amniotische toediening van prostaglandine F_2 -alfa. In 2 gevallen werd prostaglandine extra-ovulair toegediend, op hierna te noemen speciale indicatie.

Het intra-ovulair toedienen van prostaglandine vereist dezelfde voorbereiding en techniek als voor een amniocentese. Na verwijderen van enkele milliliters vruchtwater wordt een éénmalige dosis van 40 mg prostaglandine F_2 -alfa langzaam ingespoten. Deze methode werd bij 8 patiënten toegepast (tabel 21). Bij zes patiënten was een eenmalige dosis van 40 mg intra-amniotisch voldoende om de abortus in gang te brengen. In één geval werd met 20 mg PGF_2 -alfa begonnen; toen na 24 uur geen weeën optraden, werd deze dosering herhaald, waarna de abortus in gang kwam. Een andere patiënte kreeg na een initiele dosis van 40 mg PGF_2 -alfa, waarop contracties uitbleven, na 24 uur nogmaals 20 mg PGF_2 -alfa, waarop abortus volgde. Bij twee patiënten moest curettage verricht worden wegens incomplete abortus. Misselijkheid en braken zagen wij bij twee

* Wij zijn de firma Upjohn Nederland erkentelijk voor het ter beschikking stellen van prostaglandine F_2 -alfa.

Tabel 20. Selectieve abortus door middel van intra-amniotische toediening van 20 % NaCl oplossing.

no.	Obstetrische anamnese gravida	anamnese para	abortus		hoeveelheid 20 % NaCl- geinstil- leerd in ml	totale oxy- tocine hoeveelheid in E	interval instillia- tie-abor- tus in uren	complete abortus	complicaties
			spontaan	artifi- cieel					
1	3	2	0	0	250	-	18	ja	-
2	1	0	0	0	200	12	31	ja	lichte endo- metritis
3	1	0	0	0	90	5	26½	ja	-
4	2	1	0	0	115	5	26	neen curettage	-
5	1	0	0	0	120	34	42	ja	-
6	1	0	0	0	240	182	43	ja	-
7	1	0	0	1	50 130	225	73	ja	-
8	2	1	0	-	150	12	30	ja	-
9	5	3	0	1	175	-	24	ja	-
10	2	1	0	0	200	42	36	ja	-
11	2	1	0	0	140	-	24	ja	-
12	2	0	0	1	230	72	39	-	-
13	3	0	0	2	100	42	35	neen curettage	-
14	3	1	0	1	40	140	50	ja	-
15	1	0	0		120	115	42	ja	-

Tabel 21. Selectieve abortus door middel van intra-uteriene toediening van Prostaglandine F₂-alfa.

no.	obstetrische anamnese		aantal abortus in anamnese		PGF ₂ -alfa		totale oxytocine hoeveelheid in E	interval instillatie-abortus in uren	complete abortus	complicaties
	gravida	para	spontaan	artificieel	intra ovulair in mg	extra ovulair				
1	5	2	2	0	40 20	- -	-	46	ja	braken
2	2	1	0	0	40	-	-	8.5	ja	-
3	1	0	0	0	40	-	-	18.0	neen curettage	
4	2	0	-	0	20	-	-	47.5	ja	braken
5	1	0	0	0	40	-	18	27.5	neen curettage	
6	1	0	0	0	40	-	80	40.0	ja	
7	8	7	0	0	-	7.5	54	15.0	ja	diarrhoe
8	1	0	0	0	-	16	166	32.0	ja	diarrhoe
9	5	4	0	0	50	-	72	18.0	ja	braken
10	1	0	0	0	40	-	-	24.0	ja	-

patiënten, wat in deze kleine serie een hoog percentage (35 %) betekent. Deze bevindingen komen overeen met die van Craft (1973). Hij zag in een serie van 41 patiënten met intra-amniotische instillatie van PGF₂-alfa geen diarree, maar misselijkheid en braken in 33 % der gevallen.

De extra-ovulaire toediening werd toegepast bij 2 patiënten bij wie amniocentese ongewenst was of niet kon worden herhaald wegens technische moeilijkheden, zoals obesitas of uterus myomatosus. Daarbij werd gebruik gemaakt van een 14 Ch. Foley katheter waarvan de top via het cervixkanaal tot enkele centimeters boven het ostium internum uteri werd opgeschoven. Het cervicale kanaal kan zelfs bij een primigravida zonder dilatatie gepasseerd worden. Zodra het ballonnetje van de katheter zich boven het ostium internum bevond, werd het gevuld met 30-40 ml steriele fysiologische zoutoplossing, waardoor de katheter goed gefixeerd werd en geen andere fixatie of tamponnade van de vagina meer nodig was. Prostaglandine F₂-alfa werd continu per infuuspomp door de catheter toegediend in een dosering van 0,5 mg per uur, drie uur later ondersteund met een Piton S infuus intraveneus, 100 mE/min. Na expulsie van de Foley-katheter bleek de ontsluiting meestal 3 - 4 cm te bedragen. De uitdrijving van de vrucht volgde meestal binnen een uur daarna. In beide gevallen trad lichte diarree op.

Abdominale hysterotomie

Abdominale hysterotomie als methode voor late abortus artificialis werd door ons op twee indicaties uitgevoerd: a sterilisatiewens. De voor een abdominale hysterotomie noodzakelijke laparotomie biedt gelegenheid om met een hoge graad van veiligheid tevens de sterilisatie uit te voeren.

b het bestaan van een litteken in utero, waardoor er een zeker risico bestaat voor het optreden van een uterus-

ruptuur, vooral als sterke contracties optreden.

Voor de uitvoering van de sectio parva werd steeds de lage dwarse incisie in de uterus toegepast. Hysterotomie werd uitgevoerd bij twee patiënten. Bij de eerste patiënte werd aansluitend aan de evacuatie van de uterus sterilisatie verricht. Bij de tweede patiënte werd sectio parva verricht wegens een reeds bestaand litteken in utero post sectionem caesaream bij de eerste graviditeit. Het post-operatieve verloop was bij beide patiënten ongestoord. Bij poliklinische nacontrole werden evenmin complicaties vastgesteld.

Laminariastiften en oxytocine stimulatie.

Bij één patiënte, een oude primigravida, mislukte de amniocentese wegens een over de gehele voorwand en in fundo gelegen placenta. De abortus werd vervolgens geïnduceerd door het inbrengen van laminariastiften en Piton S stimulatie, 400 mE/minuut intraveneus. Het was nodig de stiften in twee tempi bij patiënte in te brengen om de vereiste ontsluitingsgraad te bereiken.

Bij een tweede patiënte werd eveneens primair gekozen voor het inbrengen van laminariastiften met aansluitend Piton S stimulatie. Beide patiënten moesten na de abortus worden gecuretteerd wegens incomplete abortus.

Verloop na de abortus artificialis.

Secundaire steriliteit post abortum werd niet waargenomen. Alle patiënten die een nieuwe graviditeit wensten, werden zwanger, 6 weken tot 2 jaar na de selectieve abortus. Beide patiënten bij wie de abortus werd geïnduceerd door inbrengen van laminariastiften en oxytocine stimulatie werden binnen een jaar post abortum opnieuw zwanger. Andere late complicaties van de abortus, zoals cervixinsufficiëntie, werden in ons materiaal evenmin gezien.

Conclusie

Selectieve abortus in het tweede trimester, uitgevoerd door middel van injectie van 20 % NaCl oplossing in de amnionholte, lijkt in principe een efficiënte en vrij veilige methode, mits observatie in de kliniek volgt. Een goede selectie van de patiënten, een goed protocol, strikt steriel werken en een nauwkeurige controle van de patiënten in iedere fase van de behandeling kunnen de meeste complicaties voorkomen en andere tijdig opsporen. Bij onze 15 patiënten werd als enige complicatie éénmaal een zeer lichte endometritis waargenomen.

Bij intra-uteriene toediening van PGF_2 -alfa is het interval tussen de instillatie en expulsie van het zwangerschapsprodukt iets korter dan bij toepassing van 20 % NaCl. De complicaties van PGF_2 -alfa die uit de literatuur naar voren komen lijken niet ernstig, sterfgevallen zijn niet beschreven. Bij onze patiënten kwamen misselijkheid, braken en diarrhoe weliswaar voor, doch niet in zo ernstige mate dat de dosering van prostaglandine moest worden verlaagd.

Wanneer wij de voor- en nadelen van intra-amniotische toediening van hypertone zoutoplossing en prostaglandine tegen elkaar afwegen lijkt de schaal ten gunste van de prostaglandine door te slaan. De abdominale hysterotomie dient beperkt te blijven tot bijzondere indicaties, met name sterilisatiewens en de aanwezigheid van een litteken in utero. Voor toepassing van laminariastiften gevolgd door oxytocinestimulatie lijkt ons geen indicatiegebied meer aanwezig te zijn.

HOOFDSTUK 6

NACONTROLE VAN KINDEREN, GEBOREN NA AMNIOCENTESE IN DE VROEGE ZWANGERSCHAP

Inleiding

Er is veel bekend over de risico's van een amniocentese in de tweede helft van de zwangerschap (Alvey, 1964, Bevis, 1952, Freda, 1966, Goodlin, 1965, Kirshen en Benirschke, 1973, Liley, 1960). Er is echter zeer weinig bekend over de mogelijke gevolgen van een amniocentese in de eerste helft van de zwangerschap. Slechts in twee centra heeft men een nacontrôle verricht bij kinderen geboren na prenataal vruchtwateronderzoek. Het door Allen e.a. (1974) verrichte onderzoek betrof 36 kinderen in de leeftijd tot drie jaar; bij vijf kinderen werd een congenitaal hartgebrek geconstateerd en bij één kind een kleine afwijking van de huid van de heup, die mogelijk als litteken kon worden geduid. Golbus e.a. (1974) beschrijven een naonderzoek van 62 kinderen na amniocentese voor prenatale diagnostiek. Bij drie kinderen werd een klein huidlitteken gevonden, tot 1 cm. lengte; bij 17 kinderen werden kleine afwijkingen gevonden, zoals hemangiomen, die niet veroorzaakt konden zijn door de amniocentese.

Doel van het hier beschreven onderzoek was na te gaan of een in het tweede trimester verrichte amniocentese invloed heeft op het ontwikkelingsproces van het kind en of bepaalde aangeboren afwijkingen wellicht een gevolg zouden kunnen zijn van de in de zwangerschap verrichte amniocentese. Daarbij werd om verschillende redenen in ons onderzoek geen prospectieve contrôlegroep gevormd van kinderen, bij wie geen prenatale diagnostiek werd verricht. Een geschikte contrôlegroep zou immers tenminste in de volgende opzichten met de onderzoeksgroep goed ver-

gelijkbaar moeten zijn:

- leeftijd van het kind ten tijde van het onderzoek;
- pariteit van de moeder;
- leeftijd van de ouders;
- duur van de zwangerschap;
- verloop van de zwangerschap;
- verloop van de baring;
- wijze van geboorte;
- sociale omstandigheden;
- rhesusstatus.

Daar een groot gedeelte van ons materiaal werd gevormd door moeders met een verhoogd risico op chromosomale afwijkingen wegens gevorderde leeftijd, was het onmogelijk voor hen een contrôlegroep in onze kliniek of in andere klinieken van de stad te vinden.

Een vergelijking van de resultaten van ons na-onderzoek met geschikte literatuurgegevens over postnataal onderzoek is evenmin mogelijk, aangezien in de literatuur weinig gegevens bekend zijn over systematisch uitgevoerde neurologische en psychologische onderzoeken bij kinderen op jonge leeftijd (Allen e.a., 1974).

1 Methode van onderzoek

Het na-onderzoek omvatte in principe alle levend geboren en niet neonataal overleden kinderen, geboren uit 69 enkelvoudige zwangerschappen waarbij in de onderzoeksperiode tot 31 januari 1974 prenataal onderzoek werd verricht. Deze groep omvatte 66 kinderen; 8 van deze kinderen konden niet worden onderzocht om de volgende redenen.

Eén kind overleed 5 maanden post partum na een hartoperatie wegens transpositie van de grote vaten. De moeder had een rubellacontact in het begin van de zwangerschap. Eén patiënte kon niet worden opgespoord. De zes overige patiënten wonen in het buitenland.

Alle 58 kinderen werden éénmaal onderzocht, minimaal zes weken na de geboorte. Het onderzoek werd verricht samen met collega J.W. Mettau, kinderarts. Het onderzoek valt uiteen in 5 onderdelen, die achtereenvolgens zullen worden besproken.

- I Het eerste gedeelte van het onderzoek betrof enkele essentiële gegevens over de zwangerschap, baring en het kind.
 - A Verloop van de zwangerschap
 - B Verloop van de baring en geboortegewicht. De geboortegewichten werden gerelateerd aan de percentielen van de zogenaamde Kloostermancurve, die is gebaseerd op 80.000 geboortegewichten, verzameld tussen 1931 en 1965 in het Wilhelmina Gasthuis en de Kweekschool voor Vroedvrouwen in Amsterdam (Kloosterman, 1973).
 - C Voeding van het kind
 - D Doorgemaakte infectieziekten
 - E Eventuele convulsies
 - F Vaccinatieprogramma

Deze gegevens werden grotendeels door de behandelde collegae verstrekt, gedeeltelijk ook door de moeder.

- II Het tweede gedeelte van het onderzoek werd volledig gewijd aan het lichamelijk onderzoek van het kind. Bijzondere aandacht werd besteed aan de volgende onderdelen.

- A Lichaamsgewicht (met gebruik van dezelfde weegschaal)
 - B Lichaamslengte, gemeten van kruin tot hiel
 - C Schedelomtrek, fronto-occipitaal gemeten
- Voor het beoordelen van de groei, het gewicht en de schedelomtrek van het kind gebruikten wij de standaardformulieren van het Sophia-kinderziekenhuis, die zijn gebaseerd op gegevens van Falkner (1958). Voor de schedelomtrek, evenals voor de lengte en het gewicht werd verschil gemaakt tussen jongetjes en meisjes.

- E Ontwikkeling van de spieren
- F Huid (met speciale aandacht voor eventuele sporen van een naaldlaesie)
- G Ontwikkeling van de genitalia (met contrôle of het prenataal vastgestelde geslacht van het kind juist was)
- H Cardiovasculaire systeem
- I Respiratoire systeem
- J Eventueel aanwezige grovere afwijkingen in het centrale zenuwstelsel

III Het derde gedeelte werd gewijd aan anamnestiche gegevens verkregen van de moeder. In overleg met de pediaters Professor Dr. H.K.A. Visser en J.W. Mettau, van het Sophia-kinderziekenhuis te Rotterdam, en met de Medical Research Council (Working party on amniocentesis) te Londen, werd een enquête opgesteld, met vragen gericht op de psychomotorische ontwikkeling van het kind. Bij kinderen jonger dan 3 maanden werd uitsluitend gelet op de lichamelijke ontwikkeling en motoriek en de eventuele aanwezigheid van littekens door de amniocentese; voor andere vragen kwamen zij -gezien de leeftijd- niet in aanmerking.

Over kinderen van minstens 3 maanden en hoogstens één jaar oud werd het volgende gevraagd:

- 1 Zit het kind zonder steun? Zo ja, wanneer voor het eerst?
- 2 Kruipt het kind op handen en knieën? Zo ja, wanneer voor het eerst?
- 3 Staan met behulp van een meubel? Zo ja, op welke leeftijd?
- 4 Lopen langs meubelen? Zo ja, op welke leeftijd?
- 5 Spelletjes: handen klappen? Op welke leeftijd?

Over kinderen tussen 1 en 4 jaar waren de vragen als volgt:

- 1 Loslopen? Op welke leeftijd?
- 2 Droog overdag? Zo ja, wanneer?
- 3 Droog 's nachts? Zo ja, wanneer?
- 4 Op welke leeftijd begon het kind zelf te vragen naar "het potje"?
- 5 Normaal spelen met speelgoed?
- 6 Wanneer begon het kind zinnetjes van een paar woorden te zeggen?
- 7 Kan het kind zichzelf aankleden zonder knopen en veters?

IV Het vierde gedeelte van het onderzoek betrof de eigen observatie, waarbij de mogelijkheid bestond de gegevens van de moeder te verifiëren.

- 1 Zitten zonder steun.
- 2 Staàn zonder steun.
- 3 Kruipen, bij een leeftijd van ongeveer 10 maanden.
- 4 Tussen duim en wijsvinger een papiertje houden, bij ongeveer 10 maanden.
- 5 Staàn op een been zonder steun bij ongeveer 2 jaar.
- 6 Met potlood een horizontale en verticale lijn namaken, bij ongeveer 2 jaar.

V Het vijfde, laatste gedeelte van dit onderzoek werd gevormd door testen van gehoor en visus van het kind. Bij het testen van het gehoor werd uitgegaan van het vereiste dat kinderen van ongeveer een jaar op een meter afstand normaal moeten horen en op driejarige leeftijd en ouder op een afstand van drie meter moeten horen. Tevens moet het kind een normaal spraakgebruik voor de leeftijd hebben.

Bij visus contròle werd gelet op het voorkomen van strabismus en nystagmus.

2 Resultaat van het onderzoek van de kinderen

Voor het weergeven van de resultaten van het onderzoek werd voor een goed overzicht dezelfde indeling aangehouden

als voor de indicatie tot amniocentese.

a kinderen geboren na prenatale diagnostiek wegens leeftijdsrisico.

De leeftijd van de moeder in deze groep varieerde van 38.5 tot 46 jaar, de pariteit van 0 tot 5. Eén kind uit deze groep kon niet worden opgespoord. De belangrijkste gegevens van de onderzochte kinderen staan vermeld in tabel 22. Bij 2 kinderen (aangeduid met de nummers 3 en 14) werden wel, bij de overige géén afwijkingen gevonden. De bovengenoemde twee kinderen zullen achtereenvolgens worden besproken.

Kind no.3. Derde kind in het gezin, amniocentese onder algehele anaesthesie in de 17e zwangerschapweek. Geboren bij een zwangerschapsduur van 32 weken per sectionem caesaream wegens uterus myomatosus en sterk vaginaal bloedverlies wegens een laag geïmplanteerde placenta. Geboortegewicht 2380 gram (75e percentiel). Het kind werd verpleegd in het Sophiakinderziekenhuis en onderging twee wisseltransfusies wegens hyperbilirubinemie. Kreeg flesvoeding, vertoonde tot de dag van het onderzoek geen convulsies en heeft geen infecties doorgemaakt. Kreeg de gebruikelijke inentingen, geen pokkeninenting.

Onderzoek bij een leeftijd van 2 3/12 jaar: gewicht 15.7 kg (tussen P75 en P90), lengte 91,5 cm (P90), schedelomtrek 50,5 cm (P50). Bij lichamelijk onderzoek valt een witte haarlok op, de huid is gaaf, er is vrij veel subcutaan vet. De genitalia externa zijn zeer klein, het scrotum bevat geen testes, in de liezen zijn geen zwellingen te voelen. Uit de ontwikkelingsanamnese kan worden vermeld, dat het kind zat met 8 maanden, tanden kreeg met 11 maanden, ging staan en lopen met steun bij 1 jaar, lopen zonder steun met 19 maanden. Het kind is niet zindelijk en begon te praten met negentien maanden. Bij

Tabel 22

Resultaten van het na-onderzoek bij kinderen
geboren na prenatale diagnostiek wegens leeftijdsrisico.

No.	Geslacht	tijdstip amniocentese	geboortegewicht	leeftijd bij onderzoek	gewicht bij onderzoek	lengte bij onderzoek	schedelomtrek bij onderzoek	lichamelijk onderzoek	resultaat onderzoek
1	meisje à terme	14 wk	3500 gr 50e perc.	2 7/12 jr	15.50 kg > P 90	93 cm P 50	48.5 cm P25-50	geen afwijkingen	gezond, ste- vig meisje
2	meisje à terme	15 wk	3100 gr 10-25e perc.	2 6/12 jr	11.60 kg P 10	90 cm P 25	49 cm P 50	geen afwijkingen	gezond, normo- toom meisje
3	jongen 32 wk S.C.	17 wk	2380 gr 75e perc.	2 3/12 jr	15.7 kg P75-90	91.5 cm P 75	50.5 cm P 75	witte haarlok kryptorchisme extr.kleine genitalia ext.	grote, obase jongen, maakt langz. indruk niet geretard.
4	meisje à terme	18 wk	3480 gr 50e perc.	1 6/12 jr	9.20 kg P 10	79 cm P 50	46.0 cm P 25	geen afwijkingen	gezond, klein, tenger meisje, vlotte indruk
5	meisje à terme	14 wk 17 wk	3300 gr 25-50e perc.	1 6/12 jr	9.50 kg P 10	80 cm P 25	48 cm P 75	geen afwijkingen	gezond, nor- maal ontw. meisje
6	meisje 35 wk S.C.	19 wk	2380 gr 50e perc. (35 wk)	2 jr	11.30 kg P 10	89 cm P50-75	48.5 cm P50-75	geen afwijkingen naevus pigm. 2 x 2 rechter flank	gezond, ten- ger meisje
7	jongen à terme	15 wk	3540 gr 25-50e perc.	1 6/12 jr	11.35 kg P 10	87 cm P 10	49.5 cm P 75	geen afwijkingen	gezonde jon- gen
8	jongen 35 wk S.C.	15 wk	2100 gr 10-25e perc.	1 3/12 jr	8.30 kg < P 10	78 cm P 50	48 cm P50-75	geen afwijkingen	gezonde, ten- gere jongen
9	jongen à terme	15 wk	2900 gr 5e perc.	1 2/12 jr	9 kg P 10	76 cm P 10	47 cm P25-50	phimosis, functionele souffle	gezonde, ma- gere jongen
10	meisje serot. S.C.	15 wk	3260 gr 25-50e perc.	1 1/12 jr	9.30 kg P10-50	76.5 cm P 50	47 cm P 75	geen afwijkingen	gezond meisje
11	meisje à terme	15 wk 17 wk	3570 gr 50-75e perc.	11/12 jr	9.30 kg P25-50	72.5 cm P 25	46.5 cm P 75	geen afwijkingen	gezond meisje
12	jongen à terme	15 wk	3000 gr 5-10e perc.	6.5/12 jr	9.25 kg P75-90	71 cm P 75	42.5 cm P 10	geen afwijkingen	gezonde, dik- ke zuigeling
13	meisje 41 wk S.C.	15 wk	3560 gr 50-75e perc.	7,5/12 jr	8.10 kg P 50	66 cm P 10	45 cm P75-90	geen afwijkingen	gezonde zuig- eling
14	meisje à terme	14 wk 16 wk	2825 gr 10-25e perc.	7.25/12 jr	8.0 kg P25-50	73 cm P90-97	44 cm P50-75	holosystolische souffle gr.III op de apex	meisje met congenitaal hartgebrek
15	meisje à terme	15 wk	3750 gr 75e perc.	7/12 jr	8.5 kg P50-75	72 cm P 90	45 cm P 90	geen afwijkingen	gezond meisje
16	jongen à terme V.E.	15 wk	3650 gr 50-75e perc.	6/12 jr	8.05 kg P50-75	72 cm P 90	46 cm P90-97	geen afwijkingen	gezonde zuig- eling **
17	meisje à terme	15 wk	2820 gr 10e perc.	4/12 jr	8.0 kg > 97.7	64.5 cm P50-75	41.5 cm P50-75	geen afwijkingen	gezonde, dik- ke zuigeling
18	jongen à terme V.E.	15 wk	3480 gr 50e perc.	3/12 jr	6.0 kg P 50	61 cm P25-50	41.5 cm P 75	geen afwijkingen	gezonde zuig- eling
19	meisje à terme V.E.	15 wk	2460 gr 5-10e perc.	3/12 jr	4.10 kg < P 3	56 cm P 3	39 cm P 25	geen afwijkingen	gezonde, ten- ger gebouwde zuigeling
20	jongen S.C.	15 wk	3660 gr 50-75e perc.	7 wk	4.80 kg P 50	57 cm P 50	40 cm P75-90	geen afwijkingen	gezonde zuig- eling
21	meisje V.E.	15 wk	3050 gr 25e perc.	3/12 jr	5.0 kg P 10	62 cm P 75	40.5 cm P 75	geen afwijkingen	gezonde zuig- eling
22	jongen à terme	15 wk	3150 gr 25-50e perc.	4/12 jr	6.5 kg P 50	66 cm P 75	43 cm P 75	geen afwijkingen	gezonde zuig- eling
23	jongen à terme	15 wk	3700 gr 75e perc.	6/12 jr	8.5 kg P 75	69 cm P 50	45 cm P75-90	geen afwijkingen	gezonde zuig- eling
24	jongen à terme	15 wk	3620 gr 50e perc.	1 6/12 jr	12.20 kg P10-50	88 cm P 90	49 cm P50-75	geen afwijkingen	gezonde jongen

het aankleden probeert hij te helpen.

Eigen observatie: jongen loopt, zit zonder steun, hoort normaal, heeft geen nystagmus of strabismus. Het kind werd op de polikliniek van het Sophia-kinderziekenhuis onderzocht in verband met mogelijke hormonale afwijkingen. Het vermoeden dat hier sprake kon zijn van een syndroom van Waardenburg kon niet worden bevestigd. Contrôle volgt over 1 jaar.

Conclusie: grote, vetzuchtige jongen, maakt de indruk langzaam te zijn, doch niet duidelijk psychomotorisch geretardeerd. Bij de laatste contrôle in het Sophia-kinderziekenhuis kon behalve lichte psychomotorische retardatie geen duidelijke diagnose gesteld worden. Het is zeer onwaarschijnlijk dat dit een gevolg is van de amniocentese.

Kind no.14. Eerste kind. Amniocentese werd verricht in de 14e week van de zwangerschap onder algehele anaesthesie en wegens mislukken van de celkweek in de 16e week herhaald, eveneens onder algehele anaesthesie. A terme werd spontaan in A.a.v. een meisje geboren met een gewicht van 2825 gram (10e - 25e percentiel) en een lengte van 48 cm. Het kind kreeg flesvoeding, heeft geen infecties doorgemaakt en vertoonde geen convulsies. Het kreeg de gebruikelijke inentingen, behalve tegen pokken.

Onderzoek bij een leeftijd van 7 maanden en 1 week: gewicht 8,0 kg (P50), lichaamslengte 73,0 cm (P90 - P97), schedelomtrek 44 cm (P75). Bij het lichamelijk onderzoek werd een holosystolische soufflé graad III bij de apex gevonden, verder geen bijzonderheden.

Ontwikkelingsanamnese: zitten met 6 maanden, staan met steun met 7 maanden en een week. Verdere onderzoeksvragen niet van toepassing.

Eigen observatie: kind kan zonder steun zitten en verricht handelingen die verwacht worden van een kind van 10 maanden. Gehoor normaal, visus normaal, geen strabismus of

Conclusie: normaal ontwikkeld meisje met holosystolische soufflé. Gezien de goede lichamelijke en motorische ontwikkeling van het kind lijkt de aangeboren hartafwijking niet ernstig. Bij cardiologisch onderzoek in het Sophia-kinderziekenhuis werd de diagnose gesteld op een zich spontaan sluitend VS defect. Het kind blijft voorlopig onder cardiologische controle.

b kinderen geboren na prenatale diagnostiek wegens herhalingskans van Down's syndroom niet ten gevolge van een erfelijke translocatie.

Het aantal levend geboren kinderen in deze groep bedraagt 22. Een geval van intra-uteriene vruchtdood werd eerder besproken. Eén kind overleed de eerste dag na de geboorte. Zeventien van de 21 kinderen werden onderzocht. De resultaten zijn samengevat in tabel 23. Over de andere 4 kinderen hebben wij geen volledige informatie kunnen verkrijgen voor wat betreft het verloop van de zwangerschap, wijze van bevalling en geboortegewicht van het kind. Na onderzoek van deze kinderen was niet mogelijk, daar ze behoren tot gezinnen die in het buitenland woonachtig zijn. De drie kinderen met afwijkingen zullen achtereenvolgens worden besproken.

Kind no.7. Derde kind in het gezin. Amniocentese werd verricht in de 14e zwangerschapsweek onder algehele anaesthesie. Het verloop van de zwangerschap was ongestoord. Het kind lag in stuitligging, uitwendige versie lukte niet. In de 34ste week van de zwangerschap partus praematurus in onvolkomen stuitligging, volgens Bracht. Er werd een meisje geboren van 2100 gram (25-50e percentiel) en 41 cm lengte. Wegens praematuritas werd het kind overgeplaatst naar het Sophiakinderziekenhuis. Flexie in beide knieën was niet mogelijk. Orthopedische diagnose: genu

Tabel 23

Resultaten van het na-onderzoek bij kinderen geboren na prenatale
diagnostiek wegens herhalingsrisico op chromosomale afwijkingen.

No.	Geslacht	tijdstop amniocentese	geboortegewicht	leeftijd bij onderzoek	gewicht bij onderzoek	lengte bij onderzoek	schedelomtrek bij onderzoek	lichamelijk onderzoek	resultaat onderzoek
1	jongen à terme	14 wk 16 wk	2900 gr 10e perc.	1 2/12 jr	11.65 kg P 90	77 cm P 50	49 cm P 90	geen afwijkingen	gezonde peuter
2	jongen à terme	17 wk 18 wk	3610 gr 50-75e perc.	1 5/12 jr	11.5 kg P 50	83 cm P 50	48 cm P 50	geen afwijkingen	gezonde peuter
3	jongen à terme	15 wk	3900 gr 50e perc.	1 5/12 jr	11.5 kg P 50	82.5 cm P 50	49 cm P 75	geen afwijkingen	gezonde peuter
4	meisje à terme	14 wk 22 wk	3500 gr 50e perc.	2 7/12 jr	13.65 kg P 50	94 cm P 50	50.5 cm P 75	geen afwijkingen	gezond meisje
5	jongen à terme	15 wk	3350 gr 25e perc.	5/12 jr	7.0 kg P25-50	64.5 cm P10-25	44 cm P50-75	geen afwijkingen	gezonde jon- gen
6	jongen à terme	15 wk 17 wk	2900 gr 10e perc.	1 3/12 jr	11.65 kg P 90	77 cm P10-50	49 cm P 90	geen afwijkingen	gezonde jon- gen
7	meisje 34 wk stuit	14 wk	2100 gr 50e perc. (34 wk)	2 4/12 jr	11 kg P 10	86 cm P 10	49 cm P 75	knieflexie tot 90°, geen bij- zonderheden	cong.genu re- curvatum bi- lat. gezond, tanger meisje
8	meisje 35 wk	14 wk	2485 gr 50-75e perc. (35 wk)	1 jr	12 kg P90-97	81.5 cm P90-97	47 cm P 75	geen afwijkingen	gezond meisje
9	meisje à terme	14 wk	4500 gr 97.7e perc.	1 3/12 jr	10 kg P 50	78 cm P 50	47 cm P50-75	geen afwijkingen	gezond meisje
10	jongen à terme	15 wk	4400 gr 95-97.7e perc.	7.5/12 jr	7.4 kg P3-10	72 cm P 50	44.5 cm P 50	geen afwijkingen	gezonde zuigeling
11	jongen à terme	15 wk	4050 gr 75-90e perc.	5/12 jr	6.5 kg P10-25	68 cm P75-90	43 cm P50-75	geen afwijkingen	gezonde zuigeling
12	jongen à terme	15 wk	4150 gr 75-90e perc.	5/12 jr	7.5 kg P 50	72 cm P 97.7	45 cm P90-97	geen afwijkingen	gezonde zuigeling
13	meisje à terme	15 wk	4020 gr 90e perc.	11/12 jr	10.5 kg P75-90	76 cm P 75	47 cm P75-90	geen afwijkingen	gezond meisje
14	jongen à terme	15 wk	4500 gr 95e perc.	8/12 jr	9.8 kg P75-90	74.5 cm P75-90	49.5 cm P97.7	geen afw. fontanel bou- cheert niet	gezonde zui- geling, hoofd- omtrek 97.9 reflexen nor- maal
15	meisje à terme	15 wk	3455 gr 50-75e perc.	7/12 jr	7.1 kg P 10	68 cm P 25	44 cm P 75	strab.diver- gens, ptosis l.boven ooglid hepar 1-2 cm palpabel	waarschijn- lijk geretar- deerde zui- geling
16	jongen à terme	14 wk	3300 gr 10-25e perc.	10/12 jr	8.0 kg P 3	71 cm P3-10	46 cm P 50	geen afwijkin- gen, oppervl. litten op kin, 0.5 cm	gezond, ten- ger jongetje
17	jongen à terme	15 wk	4000 gr 75-90e perc.	6 wk	4.3 kg P25-50	53 cm P3-10	39 cm P50-75	geen afwijkingen	gezonde zui- geling

recurvatum bilateralis. Het kind werd behandeld met gipsbandages om de knieflexie te bevorderen. Het kind kreeg flesvoeding en ontwikkelde zich normaal.

Onderzoek bij een leeftijd van 2 jaar en 4 maanden: gewicht 11 kg (P10), lengte 86 cm (P90), schedelomtrek 49 cm (P75). Fontanel gesloten, skelet en spieren geen bijzonderheden, flexie van beide knieën mogelijk tot 90°. Huid gaaf. Genitalia normaal vrouwelijk.

Ontwikkelingsanamnese: tandjes met 4 maanden, staan en lopen met steun met 14 maanden, lopen zonder steun met 16 maanden, draagt nog luiers. Met 18 maanden begon zij kleine zinnetjes te praten.

Eigen observatie: het meisje zit, staat en loopt zonder steun. Het lopen is iets houterig. Gehoor en visus zijn normaal. Geen nystagmus of strabismus.

Conclusie: zeer tenger meisje, prematuur bij de geboorte. De langzame start van staan en lopen is toe te schrijven aan de congenitale knieafwijking. De verdere ontwikkeling is normaal.

Kind no. 15. Eerste levende kind in het gezin. Amniocentese werd verricht in de 15e week van de zwangerschap onder algehele anesthesie. Spontane geboorte à terme van een meisje van 3455 gram en 50 cm lengte (50-75e percentiel). Kind kreeg flesvoeding. Het heeft volgens de moeder op de leeftijd van 2 weken mazelen doorgemaakt.

Onderzoek bij een leeftijd van 7 maanden: gewicht 7.10 kg (P10), lengte 68 cm (P25), schedelomtrek 44 cm (P75). Fontanel 1 cm in doorsnede, skelet en spieren normaal ontwikkeld. Hepar 1 - 2 cm palpabel. Ogen: strabismus divergens, ptosis van linker bovenooglid, visus lijkt matig, grijpt moeilijk naar voorwerpen, fixeert slecht. Het kind maakt een geretardeerde indruk.

Aanvullende familie-anamnese: 7 verschillende familieleden van vaders kant hebben afwijkingen aan het linker oog.

Moeder zelf heeft een lichte divergente strabismus en ptosis van het linker bovenooglid. Het kind werd verwezen naar het Sophiakinderziekenhuis, de moeder heeft zich daar echter nooit vervoegd.

Ontwikkelingsanamnese: het kind zit niet en kan zich in de box niet omdraaien.

Eigen observatie: kind ziet niet, maakt een geretardeerde indruk, visus lijkt matig, grijpt moeilijk naar voorwerpen, fixeert slecht.

Conclusie: Waarschijnlijk geretardeerde zuigeling met niet nader gedifferentieerde congenitale oogafwijking. Een verband met de in de 15e week verrichte amniocentese is niet waarschijnlijk, doch ook niet uitgesloten.

Kind no.16. Derde kind in het gezin. Amniocentese werd verricht in de 15e week van de zwangerschap. A terme werd een jongen van 3300 gram (10-25e percentiel), lengte 48 cm, spontaan geboren. Het kind heeft een zeer oppervlakkig litteken op de kin van 0,5 cm lengte, dat volgens de moeder reeds bij de geboorte aanwezig was. Het kind maakte een icterus neonatorum door.

Onderzoek bij een leeftijd van 10 maanden: gewicht 8.0 kg (P3), lengte 71 cm (P3 - P10), schedelomtrek 46 cm (P50), skelet- en spierontwikkeling normaal, hart en longen geen afwijkingen. De huid van de kin toont het reeds beschreven littekentje.

Ontwikkelingsanamnese: zitten met 7 maanden, staan met steun met 9½ maanden, kruipen met 8 maanden.

Eigen observatie: kind kruipt, staat met steun, volgens de moeder een "slechte eter".

Conclusie. gezonde, kleine, tenger gebouwde jongen; oppervlakkig litteken op de kin, mogelijk een gevolg van de amniocentese.

c Kinderen geboren na prenatale diagnostiek wegens verhoogd risico op een geslachtsgebonden ziekte bij een mannelijke foetus.

Er werden in deze groep patiënten 12 kinderen geboren, die in aanmerking kwamen voor het naonderzoek. Er was géén geval van perinatale sterfte. Elf van de twaalf geboren kinderen konden wij onderzoeken. Eén gezin vertoefde in het buitenland. De resultaten van het naonderzoek zijn samengevat in tabel 24. In alle gevallen is de prenatale geslachtsbepaling juist geweest. Er werden geen afwijkingen gevonden.

d Kinderen geboren na prenatale diagnostiek wegens een erfelijke stofwisselingsstoornis.

In deze groep werden 6 kinderen geboren, die voor naonderzoek in aanmerking kwamen. Alle 6 kinderen konden worden onderzocht. In tabel 25 zijn de resultaten van het naonderzoek in deze groep kinderen samengevat. Bij géén van deze 6 kinderen werd een afwijking gevonden.

3 Discussie

Bij 5 kinderen op een totaal van 58 troffen wij een afwijking aan. De aard van deze afwijkingen is vermeld in tabel 26. Slechts één van deze afwijkingen, een klein litteken op de kin, zou een gevolg van de amniocentese kunnen zijn.

Tabel 26 Afwijkingen gevonden bij een groep van 58 kinderen, onderzocht na amniocentese voor prenatale diagnostiek.

Afwijking	aantal kinderen
aangeboren hartafwijking	1
lichte psychomotorische retardatie	1
congenitale patella luxatie	1
strabismus + mogelijke retardatie	1
litteken in de huid	1

Tabel 24

Resultaten van het na-onderzoek bij kinderen na prenatale
geslachtsbepaling wegens verhoogd risico op geslachtsgebonden
ziekten bij mannelijke foetus.

No.	Geslacht	tijdstip amniocentese	geboortegewicht	leeftijd bij onderzoek	gewicht bij onderzoek	lengte bij onderzoek	schedelomtrek bij onderzoek	lichamelijk onderzoek	resultaat onderzoek
1	meisje 35 wk.	14 wk	2300 gr 50e perc. (35e wk)	2 4/12 jr	11.5 kg P10-50	85.5 cm P 10	49 cm P>0-75	geen afwijkingen	gezond meisje 2 x auritis media
2	meisje à terme	15 wk	3250 gr 50e perc.	11/12 jr	10.5 kg P 75	79 cm P90-97	47.5 cm P75-90	geen afwijkingen	gezond meisje
3	meisje à terme	14 wk	3420 gr 25-50e perc.	2 1/12 jr	11.5 kg P 10	89 cm P 50	48 cm P25-50	geen afwijkingen	gezond meisje
4	meisje à terme	15 wk	3480 gr 50e perc.	1 1/12 jr	9.8 kg P 50	75 cm P 50	44 cm P3-10	geen afwijkingen	gezond meisje
5	meisje à terme	14 wk	4130 gr 90-95e perc.	1 jr	9.7 kg P 25	78 cm P75-90	47.5 cm P 75	geen afwijkingen	gezond meisje
6	meisje à terme	14 wk	2800 gr 2.3-5e perc.	1 jr	8.95 kg P3-10	72 cm P 10	46 cm P 50	geen afwijkingen	gezond meisje
7	meisje à terme	15 wk	3330 gr 50e perc.	1 7/12 jr	13.0 kg P 75	86 cm P 50	47 cm P 50	geen afwijkingen	gezond meisje
8	meisje à terme	15 wk	3000 gr 25e perc.	8/12 jr	7.74 kg P 25	73 cm P 75	45 cm P 75	geen afwijkingen	gezond meisje
9	meisje à terme	15 wk	3175 gr 10-25e perc.	4,5/12 jr	6.80 kg P50-75	64 cm P25-50	40 cm P10-25	geen afwijkingen	gezond meisje
10	meisje à terme	15 wk	3160 gr 25-50e perc.	4/12 jr	5.1 kg P3-10	60 cm P3-10	40 cm P 25	geen afwijkingen	klein, tener zuigelingetje
11	meisje à terme	15 wk	3050 gr 25e perc.	2/12 jr	4.75 kg P25-50	56 cm P 25	39 cm P50-75	geen afwijkingen	gezonde zuigeling

Tabel 25

Resultaten van het na-onderzoek bij kinderen geboren
na prenatale diagnostiek wegens erfelijke stofwisselingsziekten.

No.	Geslacht	tijdstip amniocentese	geboortegewicht	leeftijd bij onderzoek	gewicht bij onderzoek	lengte bij onderzoek	schedelomtrek bij onderzoek	lichamelijk onderzoek	resultaat onderzoek
1	meisje à terme	15 wk	3400 gr 50e perc.	11/12 jr	10.1 kg P50-75	74 cm P25-50	46.5 cm P50-75	geen afwijkingen	gezond kind
2	meisje à terme	18 wk	2700 gr 5e perc.	3 11/12 jr	16.7 kg P 50	1 m 05 cm P 75	49.5 cm P 50	geen afwijkingen	gezond, ste- vig gebouwd meisje
3	meisje 36 wk	14 wk 18 wk	2870 gr 50-75e perc.	2 2/12 jr	14.45 kg P50-90	95 cm P 90	50 cm P90-97	geen afwijkingen	gezond, vlot meisje *
4	jongen à terme	15 wk 17 wk	3250 gr 25-50e perc.	1 jr	10 kg P 25	76 cm P 25	47 cm P 50	geen afwijkingen	gezonde jon- gen *
5	meisje à terme	15 wk	3250 gr 25-50e perc.	3/12 jr	6.75 kg P90-97	61.5 cm P 50	42 cm P90-97	geen afwijkingen	dikke zuige- ling
6	meisje à terme	13 wk	2900 gr 10-25e perc.	2 8/12 jr	13.30 kg P50-90	87 cm P 3	50.5 cm P 90	geen afwijkingen	gezond meisje

* broer en zuster

De in tabel 26 weergegeven afwijkingen vertonen géén consistent patroon, waaruit een verband met de amniocentese afgeleid kan worden. Het aantal gevonden afwijkingen verschilt niet van het percentage congenitale afwijkingen dat men in een groep pasgeborenen kan verwachten (Ekelund e.a., 1970).

Concluderend kan worden gesteld dat wij geen afwijkingen van betekenis hebben kunnen vinden die met zekerheid aan het verrichten van de amniocentese in de 15e week van de zwangerschap kunnen worden toegeschreven.

Samenvatting.

Prenatale diagnostiek van een aantal ernstige erfelijke afwijkingen is mogelijk door onderzoek van vruchtwater of van gekweekte vruchtwatercellen, verkregen door middel van amniocentese in de 14e - 16e week van de zwangerschap. Ouders met een verhoogd risico op een kind met een chromosoomafwijking, een geslachtsgebonden erfelijke ziekte, een ernstige erfelijke stofwisselingsstoornis of een sluitingsdefect van de neuraalbuis kunnen met behulp van dit onderzoek in staat worden gesteld om eigen kinderen te krijgen, die niet aan de betrokken afwijking lijden; indien bij prenatale diagnostiek een afwijking wordt vastgesteld, of een mannelijke foetus wordt gevonden bij een risico op een geslachtsgebonden erfelijke ziekte, dan kunnen zij om beëindiging van de zwangerschap vragen. In dit kader geeft prenatale diagnostiek een nieuwe dimensie aan de mogelijkheden, die ouders met een verhoogd genetisch risico bij het erfelijkheidsadvies kunnen worden geboden, en vormt een bijdrage aan de mogelijkheden om de geboorte van kinderen met ernstige aangeboren afwijkingen te voorkomen.

Dit proefschrift beschrijft de klinische aspecten van prenatale diagnostiek in 254 zwangerschappen met een verhoogd genetisch risico. Achtereenvolgens worden besproken de indicatiestelling voor prenatale diagnostiek, de techniek en complicaties van amniocentese in de vroege zwangerschap, de resultaten van prenatale diagnostiek, de techniek en complicaties van selectieve abortus in het tweede trimester en een na-onderzoek van 58 kinderen geboren na amniocentese voor prenatale diagnostiek.

In hoofdstuk 2 worden de indicaties voor prenatale diagnostiek besproken. Zij kunnen als volgt worden samengevat:

1. Zwangerschappen van vrouwen van 38 jaar en ouder, op grond van een verhoogd risico op chromosoomafwijkingen, o.a. trisomie 21 (Down's syndroom). Volgens de literatuur bedraagt dit risico 2 - 4 %.
2. Zwangerschappen van vrouwen die reeds een kind met een autosomale trisomie hebben gekregen; het herhalingsrisico na de geboorte van een kind met Down's syndroom ten gevolge van een trisomie 21 wordt geschat op 1 - 2 %.
3. Zwangerschappen, waarbij één der ouders een chromosomale afwijking heeft (gebalanceerde translocatie of een mozaïek). In deze gevallen is het risico afhankelijk van het type translocatie en het geslacht van de draager/ouder en ligt in de orde van 5 - 15 %.
4. Zwangerschappen, waarin een risico bestaat voor één van de ongeveer 50 erfelijke stofwisselingsstoornissen, die aantoonbaar zijn in gekweekte vruchtwatercellen; de meeste van deze ziekten zijn autosomaal recessief en het herhalingsrisico in elke zwangerschap na de geboorte van een aangedaan kind bedraagt 25 %.
5. Zwangerschappen, waarin een risico bestaat voor een geslachtsgebonden erfelijke ziekte; meestal betreft het X-gebonden recessieve erfelijke ziekten waarbij een mannelijke foetus een risico van 50 % op de ziekte heeft.
Prenatale bepaling van het foetale geslacht stelt deze ouders in staat hun nakomelingschap tot meisjes te beperken, die niet aan de ziekte zullen lijden.
6. zwangeren met een verhoogd risico op een kind met een open defect van de neuraalbuis (anencefalie, spina bifida). Als één der ouders zelf een spina bifida heeft of wanneer in een gezin reeds een kind met spina bifida of anencefalie werd geboren is het herhalingsrisico 4 à 5 %. Indien een broer of zuster van één der ouders aan deze afwijking leed ligt het risico in de orde van grootte van 1 %.

Bij prenatale diagnostiek wordt ernaar gestreeft om de uitslag van het onderzoek zo spoedig mogelijk na amniocentese in de 14e - 16e week van de zwangerschap gereed te hebben. Er zijn 2 à 3 weken nodig voor een vruchtwatercelkweek voor chromosomen- of biochemisch onderzoek. Indien een ernstige afwijking bij de foetus wordt vastgesteld, is een door de ouders gewenste abortus mogelijk vóór de moeder kindsbewegingen voelt.

In hoofdstuk 3 worden de techniek, de complicaties en de resultaten besproken van amniocentese voor prenatale diagnostiek. In een serie van 270 amniocentesen werd, op 2 gevallen na, na de punctie transabdominaal uitgevoerd. In 15 zwangerschappen van 8 - 16 weken, waar abortus op psychosociale indicatie werd uitgevoerd, werd voorafgaande aan de abortus een amniocentese verricht. Vóór de 14e - 16e week bleek het percentage mislukte puncties hoog te zijn, tengevolge van technische problemen. Daarnaast spelen het vruchtwatervolume, het cелаantal van het vruchtwater en de levensvatbaarheid van de cellen een rol bij de bepaling van het optimale tijdstip voor amniocentese. Deze combinatie van factoren heeft ten gevolge dat het optimale tijdstip ligt in de 14e - 16e week van de amenorrhoe. Door placentaalocalisatie met behulp van ultrasoundonderzoek kan men bij de punctie de placenta vermijden en krijgt men tevens informatie over de duur van de amenorrhoe, het vruchtwatervolume, de eventuele aanwezigheid van een tweeling-zwangerschap en de aanwezigheid van ernstige pathologie, zoals missed abortion, anencefalie en mola-zwangerschap.

Over de complicaties van amniocentese in de vroege zwangerschap is veel minder bekend dan over die in de late graviditeit. De belangrijkste complicatie blijkt de abortus te zijn. Uit de eigen ervaringen met 270 amniocentesen

en uit de literatuur lijkt het risico op een spontane abortus in de 16e ~ 28e week van de zwangerschap niet noemenswaard te worden verhoogd door transabdominale amniocentese. Overige ernstige complicaties werden niet waargenomen.

In 96 % van de gevallen werd reeds bij de eerste amniocentese vruchtwater verkregen; met uitzondering van 2 gevallen kon in de overige 4 % bij de tweede amniocentese voldoende vruchtwater worden verkregen. Contaminatie van het vruchtwatermonster met bloed trad vaker op als de placenta zich tegen de voorwand van de uterus bevond (8 %) dan wanneer hij tegen de achterwand lag (2,5 %).

In hoofdstuk 4 worden de resultaten besproken van prenatale diagnostiek bij 254 patiënten, die werden onderzocht tot 31-12-1974.

In 80 zwangerschappen, onderzocht wegens hogere leeftijd (≥ 38 jaar) van de moeder werd 4 x een chromosoomafwijking vastgesteld (3 x een trisomie 21, 1 x 47 XXY, syndroom van Klinefelter). De frequentie van afwijkingen in deze serie is hoger dan tot nu toe voor deze indicatiegroep werd aangegeven in de literatuur.

In 89 zwangerschappen bestond een herhalingsrisico van Down's syndroom, niet veroorzaakt door een erfelijke translocatie. Eénmaal werd wederom een trisomie 21 bij de foetus vastgesteld; éénmaal werd een sporadische translocatie 7q-21q+ aangetoond. In deze zwangerschappen werd op verzoek van de ouders selectieve abortus verricht, waarbij steeds door onderzoek van het abortusmateriaal de prenatale diagnose kon worden bevestigd.

Bij 10 zwangeren was er een verhoogd risico op een chromosoomafwijking bij het kind, omdat één van de ouders een afwijkend karyogram had (gebalanceerde translocatie, mozaiek etc.); 2 x werd een ongebalanceerd foetaal karyogram vastgesteld.

In deze serie van prenatale diagnostiek van chromosoomafwijkingen was het resultaat van het onderzoek steeds in 16-17 dagen beschikbaar en kon later worden bevestigd door onderzoek van het abortusmateriaal of door de geboorte van gezonde kinderen.

Prenatale diagnostiek van een aantal erfelijke stofwisselingsstoornissen werd in 13 zwangerschappen verricht. Bij risico op de ziekte van Pompe, metachromatische leukodystrofie, GM₁-gangliosidose en Maple Syrup Urine Disease was de uitslag van het onderzoek bekend binnen 3 weken na amniocentese door toepassing van microchemische analysemethoden van enzymactiviteit in gekweekte vruchtwatercellen. Voor de ziekte van Hurler was deze periode van 4 weken, daar in dit geval naast een enzymbepaling tevens de inbouw en afbraak van radioactief gelabeld sulfaat in gekweekte vruchtwatercellen moet worden onderzocht. Selectieve abortus werd verricht in één zwangerschap, waarin prenataal de ziekte van Pompe bij de foetus werd vastgesteld; de diagnose werd in het abortusmateriaal bevestigd. In 39 zwangerschappen met een risico op een geslachtsgebonden erfelijke ziekte werd prenatale geslachtsbepaling uitgevoerd door middel van chromosomenonderzoek in gekweekte vruchtwatercellen. De belangrijkste indicaties waren draagsterschap van de moeder voor haemophilie en de spierdystrofie type Duchenne. De uitslag van het onderzoek was 12-13 dagen na amniocentese beschikbaar en wees in 20 gevallen op een foetus met een hoog risico op het hebben van één van deze ziekten. Op één na besloten alle patiënten een selectieve abortus te laten uitvoeren. In één geval werd bij prenataal chromosomenonderzoek in deze groep een foetaal mosaïcisme 46 XY/45 XO gevonden. Bepaling van het alfa-foetoproteïne gehalte in het vruchtwater voor prenatale diagnostiek van sluitingsdefecten van de neuralebuis werd vanaf 1974 uitgevoerd. In 23 op indi-

catie van een verhoogd risico op anencefalie of spina bifida onderzochte zwangerschappen werd 2 x een sterk verhoogde AFP waarde gevonden in de tweede helft van de zwangerschap; het ultrasoundonderzoek toonde anencefalie aan. In de overige zwangerschappen werden normale AFP waarden gevonden; deze kinderen bleken na de geboorte geen afwijkingen te vertonen.

De AFP bepaling wordt thans als routine uitgevoerd in alle voor prenatale diagnostiek verkregen vruchtwatermonsters. Chromosomenonderzoek wordt aanvullend verricht bij prenatale diagnostiek van erfelijke stofwisselingsstoornissen en van sluitingsdefecten van de neuraalbuis.

De complicaties tijdens het verdere verloop van de zwangerschap na amniocentese worden per indicatiegroep beschreven. Transabdominale amniocentese lijkt geen invloed te hebben op het verdere verloop van de zwangerschap of op de bevalling.

Na selectieve abortus is er opnieuw de mogelijkheid voor ouders om zich te bezinnen op hun verdere mogelijkheden en op hun genetische risico's. De keuzen, die ouders in deze groep maakten, worden eveneens in hoofdstuk 4 besproken; deze blijken sterk individueel te zijn bepaald door het aantal (gezonde) kinderen dat zij reeds hebben, de grootte van het genetische risico, de gewenste gezinsgrootte etc.

In hoofdstuk 5 worden de verschillende technieken voor selectieve abortus in het tweede trimester van de zwangerschap besproken. Na een overzicht van de literatuurgegevens worden de ervaringen beschreven met selectieve abortus bij 29 zwangeren, bij wie na prenatale diagnostiek een indicatie voor deze ingreep aanwezig was. De volgende technieken werden toegepast: intrauteriene injectie van een hypertone zoutoplossing (15 gevallen), intra- of extra-ovulaire toediening van prostaglandine F_2 -alfa (10

gevallen) en intracervicale applicatie van laminaria stiften (2 gevallen). Indien noodzakelijk werd in al deze gevallen tevens nog intraveneuze stimulatie met oxytocine toegepast. Hysterotomie werd bij 2 patiënten verricht, uitsluitend op indicatie van een aansluitende sterilisatie of indien de aanwezigheid van een litteken in utero stimulatie van de uterus minder gewenst maakte. Van alle methoden voor selectieve abortus na prenatale diagnostiek lijkt inductie door middel van intrauterien extraovulair toegediend prostaglandine de voorkeur te verdienen.

In deze serie werden geen ernstige complicaties waargenomen, wellicht mede omdat de abortus klinisch en onder nauwkeurige observatie van patiënte plaatsvond. Aan alle rhesus negatieve vrouwen zonder rhesusantilichamen werd na de selectieve abortus anti-D-gammaglobuline toegediend ter voorkoming van rhesus-isoimmunisatie.

In hoofdstuk 6 wordt een naonderzoek beschreven van 58 kinderen, geboren na prenatale diagnostiek. Een dergelijk onderzoek is noodzakelijk om informatie te verkrijgen over de mogelijke late gevolgen van ultrasoundonderzoek en amniocentese in de 14e - 16e week van de zwangerschap. De 58 kinderen werden 6 weken of later na geboorte onderzocht volgens een schema, dat deels aansluit op het in het Sophiakinderziekenhuis te Rotterdam gebruikte model, deels op het schema, waarmee de Working Party on Amniocentesis van de Medical Research Council in Engeland een follow-up onderzoek na amniocentese verricht. In het bijzonder werd de ontwikkelingsanamnese van het kind bestudeerd; bij onderzoek werd nauwkeurig gelet op de mogelijke aanwezigheid van congenitale afwijkingen, die een causaal verband met de amniocentese zouden kunnen hebben. De bij 5 kinderen gevonden (congenitale) afwijkingen vertoonden geen bepaald patroon; slechts het bij één kind aangetroffen

litteken aan de kind zou in verband kunnen worden gebracht met de amniocentese.

Prenatale diagnostiek bij risico op een aantal ernstige aangeboren erfelijke ziekten, uitgevoerd door middel van amniocentese in de 14e - 16e week van de zwangerschap, kan derhalve beschouwd worden als een methode, die geen extra risico's voor de onderzochte zwangerschap behoeft mee te brengen. Dit onderzoek stelt ouders met een verhoogd risico op een kind met een aangeboren afwijking, die door onderzoek van vruchtwater of vruchtwatercellen kan worden gediagnosticeerd, in staat hun gezin uit te breiden met kinderen, die niet aan de onderzochte afwijking zullen lijden.

Summary.

Prenatal diagnosis of a number of severe genetic disorders is possible by amniocentesis in the 14th - 16th week of pregnancy and the subsequent analysis of cultured amniotic fluid cells or amniotic fluid supernatant. Parents at risk for a child with a chromosomal disorder, a metabolic disease, an X-linked disease or a neural tube defect may use this new tool in genetic counseling to limit their further offspring to unaffected children by requesting termination of a pregnancy when a fetal abnormality has been detected or made likely.

This thesis describes the clinical aspects of prenatal diagnosis in 254 pregnancies with an elevated genetic risk. It contains subsequently the indications for prenatal diagnosis, the technique and complications of amniocentesis in early pregnancy, the results of prenatal diagnosis, the techniques for termination of pregnancy in the second trimester and the results of a detailed follow-up study on 58 children born after amniocentesis.

In chapter 2 the indications for prenatal diagnosis are outlined and can be summarized as follows:

1. Pregnancies at advanced maternal age (38 years). The risk for a child with a chromosomal non-disjunction in this age-group is estimated as being 2 - 4 %.
2. Recurrency risk of a child with an autosomal trisomy; the risk of recurrence of trisomy 21 (Down's syndrome) is estimated as being 1 - 2 %.
3. Risk of a child with an unbalanced structural or numerical chromosomal aberration, when one of the parents is a carrier of a balanced translocation or has a chromosomal mosaicism. This risk depends on the type of the translocation and on whether the father or the mother is a carrier; it varies between 5 and 15 %.

4. Risk for one of ± 50 inherited metabolic diseases, the enzymatic or metabolic defect of which is detectable in cultured amniotic fluid cells. Most of these diseases show an autosomal recessive pattern of inheritance with a recurrence risk of 25 % in each pregnancy.
5. Risk of an X-linked disease in a male child when the mother is a carrier of this disorder. Prenatal sex determination allows limitation of the offspring to female children, who will be unaffected.
6. Risk for a neural tube defect (anencephaly, myelomeningocele); after the birth of an affected child or if either parent suffers from this malformation the risk for subsequent pregnancies is 4 - 5 %. If a brother or sister of one of the parents is affected, the risk is in the order of 1 %.

A goal in prenatal diagnosis is to have the result available as soon as possible after amniocentesis in the 14th - 16th week of pregnancy. Since karyotyping or (micro)-chemical analysis requires cultured cells, usually 2 - 3 weeks are needed. If a serious defect is detected or made probable in the fetus (the latter in cases of X-linked diseases) an abortion, if requested by the parents, can be performed before the mother experiences fetal movements.

In chapter 3 the technique, complications and results of amniocentesis for prenatal diagnosis are described and discussed. The transabdominal approach was used in all but two cases in a series of 270 amniocenteses. Attempts to perform amniocentesis at a very early stage of pregnancy were made in 15 pregnancies of 8 - 16 weeks duration, prior to termination on psychosocial indications. The experience obtained indicates that amniocentesis before

the 14th - 16th week has a high failure rate, due to technical difficulties. The timing of amniocentesis is influenced by the volume of amniotic fluid present, the uterine size, the number of cells present in the amniotic fluid and their viability. These factors combined result in the 14th - 16th week of pregnancy being the optimal time for the procedure.

Placental localisation by ultrasound makes it possible to avoid the placenta; at the same time important information can be obtained on the possible presence of twins, the size of the fetal head, the volume of the amniotic fluid and on signs of major pathology of pregnancy as missed abortion, anencephaly or mola pregnancy.

The complications of second trimester amniocentesis are less well known than those of this procedure in the latter half of pregnancy. The most serious complication appears to be a spontaneous abortion. The results in this study and the data in the literature suggest that the risk for such an event in the 16th - 28th week of pregnancy is not notably increased by the procedure of transabdominal amniocentesis. Other major complications of transabdominal amniocentesis were not observed.

Amniotic fluid was obtained in 96 % of cases at the first attempt; in all but two of the remaining cases a repeat of the procedure after 7 - 14 days was successful. Blood admixture of the amniotic fluid specimen was more frequent (8 %) when the placenta was located on the anterior uterine wall than on the posterior (2.5 %).

In chapter 4 the results of prenatal diagnosis in 254 pregnancies performed until December, 31, 1974, are presented and discussed. Four cases of fetal chromosomal non-disjunctions (3 cases of trisomy 21 and one case of

47 XXY-Klinefelter's syndrome) were detected in 80 pregnancies tested because of advanced maternal age. The frequency of chromosomal aberrations in this series is higher than in other series of prenatal diagnosis for this indication reported until now.

The recurrence risk of Down's syndrome (excluding inherited translocations) was the indication for amniocentesis in 89 pregnancies and two abnormal fetal karyotypes were found: one case of trisomy 21 and one sporadic translocation 7q-, 21q+. These diagnoses could be confirmed after selective abortion.

In 10 pregnancies there was an increased risk of a chromosomal aberration, one of the parents being a carrier of a balanced translocation or having a chromosomal mosaicism. Two unbalanced fetal karyotypes were detected in this group.

Results of prenatal cytogenetic studies were available in an average of 16 - 17 days after amniocentesis and were confirmed by study of fetal material obtained at selective abortion or by the birth of children not showing clinical manifestations of chromosomal disorders.

Thirteen pregnancies were tested for the risk of an inherited metabolic disease. The application of microchemical methods for the analysis of enzymatic activities in cultured amniotic fluid cells enabled completion of the diagnosis within 3 weeks after amniocentesis in pregnancies at risk for Pompe's disease, metachromatic leukodystrophy, GM₁-gangliosidosis and maple syrup urine disease. Prenatal testing for Hurler's disease required 4 weeks for a combined study of alfa-L-iduronidase activity and the uptake and release of radioactive labelled sulphate in cultured amniotic fluid cells. Selective abortion was done in a pregnancy after a prenatal diagnosis of Pompe's disease; biochemical analysis of fetal tissues confirmed

this diagnosis.

Prenatal sex determination in 39 pregnancies at risk for an X-linked disease was performed by chromosome analysis of cultured amniotic fluid cells. Haemophilia and Duchenne's muscular dystrophy were the most frequent indications. The results were available within 12-13 days after amniocentesis and indicated the presence of a fetus with a high risk to be affected in 20 cases. One case of a probable fetal mosaicism 46 XY/45 XO was detected in this group. All but one couple of parents opted for selective termination of the pregnancy.

Analysis of amniotic fluid AFP levels for the prenatal detection of neural tube defects was added to the program from 1974 on. In 23 pregnancies tested because of an elevated risk (recurrence risk after a previous affected child or hydramnios in the second half of pregnancy) twice an elevated AFP level was found in confirmational amniotic fluid analysis after ultrasonographic detection of anencephalic fetuses in pregnancies complicated by hydramnios. All other pregnancies tested resulted in the birth of unaffected children.

AFP levels are now tested as a routine in every amniotic fluid sample; chromosome analysis is additionally performed in pregnancies at risk for a metabolic disease or a neural tube defect.

Complications of pregnancy are discussed in detail in every indication group; no evident influence of amniocentesis on the subsequent course of the pregnancy and on parturition was found.

After a selective abortion the parents have again the opportunity to make their decisions about the possibilities of a future pregnancy; the choices of the parents appeared to be highly individual and were influenced by the magnitude

of the genetic risk, the number of (healthy) children, their concept of the ideal family-size etc.

Chapter 5 deals with the different techniques for selective termination of pregnancy in the second trimester, and describes the experience obtained in 29 cases of selective abortion for genetic indications. The following methods were used: intraamniotic injection of hypertonic saline (15 cases), intrauterine intra- or extraovular application of prostaglandin F_2 -alfa (10 cases) and intracervical laminariats (2 cases); oxytocin stimulation was added whenever required. Hysterotomy was performed in 2 cases, only when indicated for subsequent sterilisation by tubal ligation or by the presence of a uterine scar. The method of choice seems to be the intrauterine extraovular infusion of prostaglandins. No serious side effects from any of the methods used were seen, possibly also because strict clinical control was applied. Anti-D-gammaglobulin was given to every rhesus negative woman at risk for Rhesus-sensitization.

Chapter 6 presents a detailed examination of the developmental and physical status of 58 children born after prenatal diagnosis. This type of study is required to detect any late appearing effects of ultrasound examination and amniocentesis in early pregnancy. Data on the general and psychomotor history and the results of a physical examination performed at least 6 weeks after birth were recorded, using standardised questionnaires developed by the Sophia Children's Hospital (Rotterdam) and the Medical Research Council's (London) Working Party on Amniocentesis. Congenital malformations or defects were observed in 5 children. The type of abnormalities showed no consistent pattern; only one

abnormality, a tiny scar on the chin of one of the children, might be attributed to the amniocentesis.

Prenatal diagnosis of a number of severe defects by amniocentesis in the 14th - 16th week of pregnancy seems a relatively harmless procedure and offers important new perspectives to parents who have an elevated genetic risk for a child affected with a disease identifiable by analysis of amniotic fluid or amniotic fluid cell cultures.

Literatuurlijst

- ABRAMOVICH, D.R. (1968): The volume of amniotic fluid in early pregnancy. *J.Obstet.Gynaec.brit.Cwlth.* 75: p. 728.
- ABUREL, E. (1939): Le déclenchement du travail par injections intra-amniotique de substances tocogenes. *Rev.méd.chir.Jassy*, 50: p. 121.
- AKESSON, H.O., FORSSMAN, H. (1966): A study of maternal age in Down's syndrom. *Ann.hum.Genet.* 29: p. 271.
- ALLAN, L.D., FERGUSON-SMITH, M.A., DONALD, I., SWEET, E.M., GIBSON, A.A.M. (1973): Amniotic-fluid alpha-feto protein in antenatal diagnosis of spina bifida. *Lancet*, II: p.522.
- ALLEN, H.H., SERGOVICH, F., STUART, E.M., POZSONYI, J., MURRAY, B. (1974): Infants undergoing antenatal genetic diagnosis: A preliminary report. *Amer.J.Obstet. Gynec.* 118: p. 310.
- ALVEY, H.P. (1964): Obstetrical management of Rh-incompatibility based on liquor amnii studies. *Amer.J.Obstet. Gynec.* 90: p. 769.
- ANDERSON, A.B.M., TURNBULL, A.C. (1968): Changes in amniotic fluid, serum and urine following the intra-amniotic injection of hypertonic saline. *Acta obstet.gynec.scand.* 47: p.1.
- BANG, J., NORTHEVED, A. (1972): A New Ultrasonic Method for Transabdominal Amniocentesis. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 114: p. 559.
- BARNETT, V. (1971): Amniocentesis-obstetrical considerations. *South med.J.* 64: suppl.no.1. p. 103.
- BARTSCH, F.K., LUNDBERG, J., WAHLSTRÖM, J. (1974): The technique, results and risks of amniocentesis for genetic reasons. *J.Obstet.Gynaec.brit.Cwlth.* 81: p. 991.
- BEAZLY, J.M., CLARKE, J.B.F. (1975): Intravenous prostaglandins and oxytocin for midtrimester abortion. *Lancet*, I: p. 335.
- BELL, A.G., CRIPPS, M.H. (1974): Familial aneuploidy: what risks to sibs? *Canad.J.Genet.Cytol.* 16: p.113.
- BENGTSOON, L.PH., CSAPO, A.I. (1962): Oxytocin response, withdrawal and reinforcement of defense mechanism of the human uterus at midpregnancy. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 83: p.1083.
- BERGSTRAND, C.G., CZAR, B. (1956): Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. *Scand. J.clin.Lab.Invest.* 8: p. 174.
- BEVIS, D.C.A. (1952): Antenatal prediction of hemolytic disease of the newborn. *J.Obstet.Gynaec.brit.Emp.* 60: p. 244.

- BLAJCHMAN, M.A., MANDSLEY, R.F., VELEIDA, J., ZIPURSKY, A. (1974): Diagnostic amniocentesis and fetal-maternal bleeding. *Lancet*, I: p. 993.
- BLUMBERG, B.D., GOLBUS, M.S., HANSON, K.H. (1975): The psychological sequelae of abortion performed for a genetic indication. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 122: p. 799.
- BOERO, E.A. (1935): Interruption de la grossesse incompatible avant la viabilité fœtale. *Gynéc. Obstét.* 32: p. 502.
- BONAITTI-PELLIÉ, C., SMITH, C. (1974): Risk tables for genetic counseling in some common congenital malformations. *J.med. Genet.* 11: p. 374.
- BORST-EILERS, E. (1972). Rhesusimmunisatie: ontstaan en preventie. Proefschrift. Grafisch Bedrijf Schotanus & Jens, Utrecht. N.V.
- BOSTOFTE, E., STAKEMANN, G., STOCKLUND, K.E. (1975): A comparison of pregnancies in the 2nd trimester by intra-amniotic injection of hypertonic saline, prostaglandin F₂-alfa or both drugs. *Acta.obstet.gynec.scand.* suppl. 37, p. 47.
- BOUÉ, J., BOUÉ, A. (1973): Anomalies chromosomiques dans les avortements spontanés. In: *Les Accidents Chromosomiques de la reproduction*. p. 29. Editors: Boué, A. en Thibault, L., I.N.S.E.R.M., Paris.
- BOUÉ, J., BOUÉ, A., DELUCHAT, C.M., THÉPOT, F. (1975): Pronostic génétique des translocations 14-21 dans le cadre du diagnostic prénatal. *Lyon méd.* 233: p 207.
- BRACKEN, M.B., HACHAMOVITCH, M., GROSSMAN, G. (1972): Factors associated with instillation - abortion time during saline - instillation abortion. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 114: p. 10.
- BRENNER, W.E., DINGFELDER, J.R., HENDRICKS, C.H., STAVROSKY, L. (1973): Induction of therapeutic abortion with a single dose of intra-amniotically administered prostaglandine F₂ alpha., *Prostaglandins*. 4: p. 485.
- BROCK, D.J.H., BOLTON, A.E., SCRIMGEUR, J.B. (1974): Prenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly through maternal plasma alpha-fetoprotein measurement. *Lancet* I: p. 767.
- BROCK, D.J.H., SCRIMGEUR, J.B. (1975): Screening for neural tube defects. *Lancet* I: p. 745.
- BROCK, D.J.H., SCRIMGEUR, J.B., BOLTON, A.E., WALD, N., PETO, R., BARKER, S. (1975): Effect of gestational age on screening for neural-tube defects by maternal plasma AFP measurement. *Lancet* II: p. 195.
- BROCK, D.J.H., SUTCLIFFE, R.G. (1972): Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet* II: p. 197.
- BURTON, B.K., GERBIE, A.B., NADLER, H.L. (1974): Present status of intrauterine diagnosis of genetic disease. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 118: p. 718.
- CAMPBELL, S. (1974): The antenatal detection of fetal abnormality by ultrasonic diagnosis. In: *Birth Defects*. p. 240. *Proc.of 4th Intern.Conf.Vienna*. Editors: Motulsky, A.G., Lenz, W. *Excerpta Medica*, Amsterdam.

- CAMPBELL, S., NEWMAN, G.B. (1971): Growth of the fetal biparietal diameter during normal pregnancy. *J.Obstet.Gynaec.brit.Cwlth.* 78: p. 513.
- CAMPBELL, S., PRYSE-DAVIES, J., COLTART, T.M., SELLER, M.J., SINGER, J.D. (1975): Ultrasound in the diagnosis of spina bifida. *Lancet I*, p. 1065.
- CARR, D.H. (1967): Chromosome anomalies as a cause of spontaneous abortion. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 97: p. 283.
- CARTER, C.O. (1974): Clues to the aetiology of neural tube malformations. *Develop.med. Child Neurology*, 16, 32: p. 3.
- CARTER, C.O., EVANS, K.A. (1961): Risk of parents who have one child with Down's syndrome having another child similarly affected. *Lancet I*: p. 785.
- CEDERBAUM, C.D., HOLZMAN, G.B., SPARKES, R.S. (1971): "Spontaneous" abortion and Haemorrhage following attempted amniocentesis in a carrier of haemophilia A. *Lancet II*: p. 429.
- CHAUBE, S., SWINYARD, Ch.A. (1975): The present status of prenatal detection of neural tube defects. *Amer.J.Obstet. Gynec.* 121: p. 429.
- CHRISTIE, J.L., ANDERSON, A.B.M., TURNBULL, A.C., SWANSON BECK, M.C., PATH, M.C. (1966): The human placenta and membranes: A histological and immunofluorescent study of the effects of intra-amniotic injection of hypertonic saline. *J.Obstet. Gynaec.brit.Cwlth.* 73: p. 399.
- CLOW, U.M., CROMPTON, A.C. (1973): The wounded uterus: Pregnancy after hysterotomy. *Brit.med.J.* 1: p. 321.
- CLOW, C.L., FRASER, F.C., LABERGE, C., SCRIVER, L.R. (1973): On the application of knowledge to the patient with genetic disease. In: *Progress in Medical Genetics IX*: p. 159, Editors: Steinberg, A.G. and Bearn A.G. Grune en Stratton, New York.
- COLLMANN, R.D.A., STOLLER, A. (1962): A survey of mongoloid birth in Victoria, Australia (1942-1957). *Amer.J.publ.Hlth.* 52: p.813.
- CORLETT, R.C., BALLARD, C.A. (1974): The induction of midtrimester abortion with intraamniotic prostaglandin F₂-alpha. *Amer. J.Obstet.Gynec.* 118, 3: p. 353.
- COURT BROWN, W.M., LAW, P., SMITH, P.G. (1969): Sex chromosome aneuploidy and parental age. *Ann.hum.Genet.* 33: p.1.
- CRAFT, I. (1973): Induction of abortion by combined intraamniotic urea and prostaglandin E₂ alone. *Lancet I*: p. 1344.
- CSAPO, A.T., SAUVAGE, J.P., WIEST, W.G. (1970): The relationship between progesterone, uterine volume, intra-uterine pressure, and clinical progress in hypertonic saline-induced abortion. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 108: p. 950.
- DHADIAL, R.K., MACHIN, A.M., TAIT, S.M. (1970): Chromosomal anomalies in spontaneously aborted human fetuses. *Lancet II*: p. 20.
- DILLON, T.F., PHILLIPS, L.L., RISK, A., HORIGUCHI, T., MOHAJER-SHOJAI, E., MOOLABAK, H. (1974): The efficacy of Prostaglandin F₂-alpha in second trimester abortion. *Amer.J.Obstet. Gynec.* 118, 5: p. 688.

- DONALD, I., MORLEY, B.P., BARNETT, E. (1972): The diagnosis of blighted ovum by sonar. *J.Obstet.Gynaec.brit.Cwlth.* 79: p. 304.
- DORAN, T.A., RUDD, N.L., GARDNER, H.A., LOWDEN, J.A., BENZIE, R.Y., LIEDGREN, S.I. (1974): The antenatal diagnosis of genetic disease. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 118: p. 314.
- EDWARDS, J.H. (1974): Prenatal diagnosis of genetic disorders. Boerhaave cursus, Leiden (in druk).
- EKELUND, H., KULLANDER, S., KÄLLEN, B. (1970): Major and minor malformations in newborns and infants up to one year of age. *Acta paediat.*, Uppsala, 59: p. 297.
- EPSTEIN, CH.J., SCHNEIDER, E.L., CONTE, F.A., FRIEDMAN, F.A. (1972): Prenatal detection of genetic disorders. *Amer.J. hum.Genet.* 24: p. 214.
- FALKNER, F. (1958): Some physical measurements in the first three years of life. *Arch.Dis.Childh.* 33: p. 1.
- FERGUSON-SMITH, M.E., FERGUSON-SMITH, M.A., NEVIN, N.C., STONE, M. (1971): Chromosome analysis before birth and its value in genetic counseling. *Brit.med.J.* 4: p. 69.
- FIELD, B., KERR, C. (1975). Antenatal diagnosis of neural tube defects. *Lancet* II: p. 324.
- FIELD, E., MITCHELL, G., GARRETT, W., KERR, C. (1974): Prenatal diagnosis and selective abortion for anencephaly and spina bifida. *Med.J.Austr.* 1: p. 608.
- FORD, C.E., CLEGG, H.M. (1969): Reciprocal translocation. *Brit. med.Bull.* 25: p. 110.
- FREDA, V.J., GORMAN, J.G., GALEN, R.S. e.a.(1970): The threat of Rh. Immunisation from Abortion. *Lancet* I: p. 147.
- FUCHS, F. (1971): Amniocentesis and abortion: methods and risks. *Birth defects*, 7: no.5, p. 18.
- FUCHS, F., RIIS, P. (1956): Antenatal sex determination. *Nature*, Lond. 177: p. 330.
- FUTORAN, J.M., LOWENSTEIN, J.M., PEACOCK, W.G. (1969): Experience with intra-amniotic hypertonic saline injections: aburel's procedure. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 105: p. 191.
- FYLLING, P., REFSDAL, A. (1974): Therapeutic abortion by a single extra-amniotic instillation of prostaglandin F₂-alpha. *Arch.Gynäk.* 217: p. 119.
- GADD, D.L. (1966): The volume of the liquor amnii in normal and abnormal pregnancies. *J.Obstet.Gynaec.brit.Cwlth.* 73: p.11.
- GALEN, R.S., CHAUHAN, P., WIETZNER, H., NAVARRO, C. (1974): Fetal pathology and mechanism of fetal death in saline induced abortion. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 120: p. 347.
- GALJAARD, H. (1975): Persoonlijke mededeling.
- GALJAARD, H., FERNANDES, J., JAHODOVA, M., KOSTER, J.F., NIERMELJER, M.F. (1972): Prenatal diagnosis of genetic disease. *Bull. Europ.Soc.hum.Genets.* p. 79, november.
- GALJAARD, H., HOOGEVEEN, A., KEYZER, W., WIT-VERBEEK, E. de, VLEK-NOOT, G. (1974a): The use of quantitative cytochemical analysis in rapid prenatal detection and somatic cell genetic studies of metabolic diseases. *Histochem.J.* 6: p. 491.

- GALJAARD, H., HOOGSTRATEN, J.J. van, JOSSELIN DE JONG, J.E.
MULDER, M.P. (1974b): Methodology of the quantitative cytochemical analysis of single or small members of cultured cells. *Histochem.J.* 6: p. 409.
- GALJAARD, H., MEKES, M., JOSSELIN DE JONG, J.E., NIERMEIJER, M.F. (1973): A method for rapid prenatal diagnosis of glycogenosis type II (Pompe's disease). *Clin.chim Acta*, 49: p.361.
- GALJAARD, H., NIERMEIJER, M.F., HANNEMANN, N., MOHR, J., SØRENSEN, S.A. (1974c): An example of Rapid Prenatal Diagnosis of Fabry's Disease using Microtechniques. *Clin.Genet.* 5: p. 368.
- GALJAARD, H., WALLENBURG, H.C.S. (1973): Prenatale diagnostiek van aangeboren afwijkingen. In: De voortplanting van de mens. p. 88, Editor: Kloosterman, G.J. Centen, Bussum.
- GARDNER, R.J.M., VEALE, A.H.O. (1974): De novo translocation Down's syndrome: risk of recurrence of Down's syndrome. *Clin.Genet.* 6: p. 160.
- GERBIE, A.B., NADLER, H.L., GERBIE, M.V. (1971): Amniocentesis in genetic counseling, *Amer.J.Obstet.Gynec.* 109, 5: p.765.
- GOCHBERG, S.H., REID, D.E. (1966): Intraamniotic injection of hypertonic saline for termination of pregnancy. *Obstet. gynec.* 27: p. 648.
- GOLBUS, M.S., CONTE, F.A., SCHNEIDER, E.L., EPSTEIN, Ch.J. (1974): Intra-uterine diagnosis of genetic defects: results, problems and follow-up of one hundred cases in a prenatal genetic detection center. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 118: p. 897.
- GOLDBERG, B.G., POLLACK, H.M. (1973): Ultrasonic aspiration-biopsy transducer. *Radiology*, 108: p. 667.
- GOODLIN, R.C. (1965): Intrauterine transfusion complicated by amnionitis and maternal peritonitis. *Obstet.Gynec.* 26: p.803.
- GOODLIN, R.C., McLENNAN, C.E., CHOYCE, J.M. (1969): Therapeutic abortion with hypertonic intra-amniotic saline. *Obstet. Gynec.* 34: p. 1.
- GOTTESFELD, K.R. (1970): The ultrasonic diagnosis of intrauterine fetal death. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 108: p. 623.
- GUSTAVII, B. (1974): Intra-amniotic and extra-amniotic injection of sodium chloride solution: Amniotic fluid salinity and abortifacient effect. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 118: p. 218.
- GUSTAVII, B. (1973): Studies on the mode of action of intra-amniotically and extra-amniotically injected hypertonic saline in therapeutic abortion. *Acta obstet.gynec.scand.* 25: p. 5.
- HAHNEMANN, N. (1972): Possibility of culturing fetal cells at early stages of pregnancy. *Clin.Genet.* 3: p.286.
- HAMERSMA, K. (1966): Anencephalie en spina bifida. Proefschrift, Drukkerij Romijn, Apeldoorn.
- HAMERTON, J.L. (1968): Robertsonian translocations in man. Evidence for prezygotic selection. *Cytogenetics*, 7: p.260.

- HAMERTON, J.L. (1969): Reciprocal translocation in man. In: Chromosomes today. 2: p. 21. Editors: C.D. Darlington, K.R. Lewis. Oliver and Boyd, Edinburgh.
- HELLER, R.H. (1971): Prenatal diagnosis and the prevention of birth defects. Maryland State Med.J. 20: p. 55.
- HELLMAN, L.M. KOBAYASHI, M. CROMB, E. (1973): Ultrasonic diagnosis of embryonic malformations. Amer.J.Obstet. Gynec. 115: p. 615.
- HENDRICKS, C.H., BRENNER, W.E., FISHBURNE, H.I., BRAAKSMA, J.T. (1974): Single intra-amniotic injections of PGF₂-alpha as an abortifacient agent: size of effective dose and effect of parity. Prostaglandins, 6: p. 55.
- HENRION, R., CHAVIRUE, J., LIPSZYC, D. (1974): L'amniocentese precoce. A propos de 201 cas. Nouv.Presse méd. 3: p.2651.
- HERTIG, A.T., SHELDON, W.H. (1943): Minimal criteria required to prove prima facie case of traumatic abortion or miscarriage. An analysis of 1000 abortions. Ann.Surg. 117: p. 596.
- HINGORANI, V., DUA, A., BHUYAN, V.N. (1974): Introduction of abortion by intra-uterine administration of PGF₂-alpha and histopathological studies of the gestational age. Contraception, 10: p. 13.
- HIRSCHHORN, R., BERATIS, N., ROSEN, F.S., PARKMAN, R., STERN, R., POLMAR, S. (1975): Adenosine deaminase deficiency in a child diagnosed prenatally. Lancet, 1: p. 73.
- HOBBINS, J.C., MAHONEY, M.J., GOLDSTEIN, L.A. (1974): New method of intra-uterine evaluation by combined use of fetoscopy and ultrasound. Amer.J.Obstet.Gynec. 118: p. 1069.
- HOEHN, H., BRYANT, E.M., KARP, L.E., MARTIN, G.M. (1974): Cultivated cells from diagnostic amniocentesis in second trimester pregnancies. I. Clonal morphology and growth potential, Pediat.Res. 8: p. 746.
- HSU, L.Y.F., HIRSCHHORN, K. (1974): Prenatal diagnosis of genetic disease. Life sciences, 14: p. 2311.
- JACOBS, P. (1974): Correlation between euploid structural chromosome rearrangements and mental subnormality in humans. Nature, 249: p. 164.
- JACOBS, P.A., MELVILLE, M., RATCLIFFE, S., KEAY, A.J., SYME, J. (1974): A cytogenetic survey of 11,680 newborn infants. Ann.hum.Genet. 37: p. 359.
- JACOBSON, C.B. (1965): The cytogenetics of spontaneous abortion. Obstet.Gynec.Observer.
- JACOBSON, C.B., BARTER, R.H. (1967): Intrauterine diagnosis and management of genetic diseases. Amer.J.Obstet.Gynec. 99: p. 796.
- JÄRVINEN, P.A., PENNANEN, S., YLÖSTALO, P. (1973): Induction of abortion by intra- and extra-amniotic PGF₂-alpha administration. Prostaglandins, 3: p. 491.
- JONATHA, W.D. (1974): Punktion unter Ultraschall. Elektromedica, 42: p. 94.

- JØRGENSEN, J. (1969): Rhesus-antibody development after abortion. *Lancet* II: p. 1253.
- KABACK, M.M., ZEIGER, R.S., REYNOLDS, L.W., SONNEBORN, M. (1974): Approaches to the control and prevention of Tay-Sachs disease. In: *Progress in Medical Genetics*, X. p. 103. Editors: A.G. Steinberg en A.G. Bearn. Grune en Stratton (New York).
- KAJANOJA, P., JUNGNER, G., WIDHOLM, O. KARJALAINEN, SEPPÄLA, M. (1974): Rupture of the cervix in prostaglandin abortion. *J.Obstet.Gynaec.brit.Cwlth.* 81: p. 242.
- KARIM, S.M.M., FILSHIE, G.M. (1970): Therapeutic abortion using prostaglandin F_2 -alpha. *Lancet* I: p.157.
- KARIM, S.M.M., SHARMA, S.D. (1971): Second trimester abortion with single intra-amniotic injection of prostaglandins E_2 or F_2 -alpha. *Lancet* II: p. 47.
- KARP, L.E., SMITH, D.W., OMENN, G.S., JOHNSON, S.L., JONES, K. (1974): Use of ultrasound in the prenatal exclusion of primary microcephaly. *Gynec. Invest.* 5: p. 311.
- KÄSER, O., IKLE, F.A., HIRSCH, H.A. (1973): *Atlas der gynäkologischen Operationen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- KERENYI, T.D., MANDELMAN, M., SHERMAN, D.H. (1973): Five thousands consecutive saline inductions. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 116, 5: p. 593.
- KERR, M.G., ROY, E.J., HARKNESS, R.A., SHORT, R.V., BAIRD, D.T. (1966): Studies of the mode of action of intra-amniotic injection of hypertonic solutions in the induction of labor. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 94: P.214.
- KIRSHEN, E.J., BENIRSCHKE, K. (1973): Fetal exsanguination after amniocentesis. *Obstet.Gynec.* 42, 4: p. 615.
- KJESSLER, B., JOHANSSON, S.G.O., SHERMAN, M., GUSTAVSON, K.H., HULTQUIST, G. (1975): Alpha-fetoprotein in antenatal diagnosis of congenital nephrosis. *Lancet* I: p. 432.
- KLEIJER, W.J., SACHS, E.S., NIERMEIJER, M.F., JAHODOVA, M. (1974): Mogelijkheid van de prenatale diagnostiek van anencephalie en spina bifida. *Ned.T.Geneesk.* 118, 39: p. 1485.
- KLOECK, F.K., JUNG, H. (1973): In vitro release of prostaglandines from the human myometrium under the influence of stretching. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 115: p. 1066.
- KLOOSTERMAN, G.J. (1973): *De voortplanting van de Mens. Leerboek voor Obstetrie en Gynaecologie*. Centen, Bussum, p. 255, p. 534.
- KLOPPER, A.I., TURNBULL, A.C., ANDERSON, A.B.M. (1966): Changes in steroid hormone excretion during abortion in midpregnancy by the intra-amniotic injection of hypertonic saline. *J.Obstet.Gynaec.brit.Cwlth.* 73: p. 390.
- KOSSOF, G. (1974): Display techniques in ultrasound pulse echo investigation: a review. *J.clin.Ultrasound*, 2: p. 61.
- KRISTOFFERSEN, K. (1962): Foetal haemoglobin in blood during pregnancy. *J.Obstet.Gynaec.brit.Cwlth.* 69: p. 753.

- LAITINEN, S., PYSTYNEEN, P. (1974): The intra-amniotic administration of PGF₂-alpha with intravenous oxytocin for the induction of midtrimester abortion. *Ann.Chir.Gynaec.Fenn.* 63: p.35.
- LAUERSEN, N.H., WILSON, K.H. (1974): Midtrimester abortion with a single intra-amniotic instillation of PGF₂-alpha. *Amer.J. Obstet.Gynec.* 118: p. 210.
- LAUERSEN, N.H., WILSON, K.H., BELING, C.G., FUCHS, F. (1974): Comparison of prostaglandin F₂-alpha and hypertonic saline for induction of midtrimester abortion. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 120: p. 875.
- LAURENCE, K.M., TURNBULL, A.C., HARRIS, R., JENNISON, R.F., RUOSLAHTI, E., SEPPALA, M. (1973): Antenatal diagnosis of spina bifida. *Lancet*, II: p. 860.
- LIGGINS, G.C. (1974): Current status in obstetric drugs. *Prostaglandins*, 8: p. 161.
- LILEY, A.W. (1960): The technique and complications of amniocentesis. *New Zealand med.J.* 59: p. 581.
- LITTLEFIELD, J.W., MILUNSKY, A., ATKINS, L. (1974): An overview of prenatal genetic diagnosis. In: *Birth Defects. Proceedings of the Fourth International Conference, Vienna, Austria.* p. 221. Editors: A.G. Motulsky and W. Lenz. *Excerpta Medica*, Amsterdam.
- LYNEHAM, R.C., McLEOD, J.G., SMITH, I.D., LOW, P.A., SHEARMAN, R.P., KORDA, A.R. (1973): Convulsions and E.E.G. abnormalities, after intra-amniotic prostaglandin F₂-alpha. *Lancet* II: p. 1003.
- MacDONALD, T.W., AARO, L.A. (1974): Medical complications of induced abortions. *Sth med.J.* 67: p. 560.
- MACHIN, G.A. (1974): Chromosome abnormality and perinatal death. *Lancet* I: p. 549.
- MacKENZIE, I.Z., HILLIER, K., EMBREY, M.P. (1974): Prostaglandin-induced abortion: assessment of operative complications and early morbidity. *Brit.med.J.* 4: p.683.
- MALMQVIST, E., LINDSTEN, J., NØRGAARD-PEDERSEN, B., HELLSTRÖM, B., SUNDBERG, B. (1975): Elevated levels of alpha fetoprotein in maternal serum and amniotic fluid in two cases of spina bifida. *Clin.Genetics* 7: p. 176.
- MATALON, R., ARBOGAST, B., JUSTICE, P., BRANDT, I.K., DORFMAN, A. (1974): Morquio's Syndrome: deficiency of chondroitin sulfate N-Acetylhexosamine sulfate sulfatase. *Biochemical and biophysical research communications*, 61: p. 759.
- MATTHEWS, C.D., MATTHEWS, A.E.B. (1969): Transplacental haemorrhage in spontaneous and induced abortions. *Lancet* I: p. 694.
- McKUSICK, V. (1975): Mendelian Inheritance In Man. The growth and Development of Human Genetics as a Clinical Discipline. *Amer. J.hum.Genet.* 27: p. 261.
- MIKKELSEN, M., STENE, J. (1970): Genetic counseling in Down's syndrome. *Human Heredity*, 20: p. 457.

- MILUNSKY, A. (1973): The prenatal diagnosis of hereditary disorders. Ch.C.Thomas, Publishers, Springfield, Illinois-U.S.A.
- MILUNSKY, A., ALPERT, E. (1974): The value of alpha-fetoprotein in the prenatal diagnosis of neural tube defects. *J.Pediat.*, 84: p. 889.
- MILUNSKY, A., ATKINS, L. (1974): Prenatal diagnosis of genetic disorders, an analysis of experience with 600 cases. *J.Amer.med. Ass.* 230: p. 232.
- MILUNSKY, A., LITTLEFIELD, J.W. (1972): The prenatal diagnosis of inborn errors of metabolism. *Ann.Rev.Med.* 23: p. 57.
- MISKIN, M., DORAN, T.A., RUDD, N., GARDNER, H.A., LIEDGREN, S., BENZIE, R. (1974): Use of ultrasound for placental localization in genetic amniocentesis. *Obstet.Gynaec.* 43: p.872.
- MONIE, I.W. (1953): The volume of the amniotic fluid in the first half of human pregnancy. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 66: p. 616.
- MURRAY, S., BARRON, S.L., McNAY, R.A. (1970): Transplacental haemorrhage after abortion. *Lancet* I: p.631.
- NADLER, H.L.(1968): Antenatal detection of hereditary disorders. *Pediatrics*, 42: p. 912.
- NADLER, H.L. (1969): Prenatal detection of genetic defects. *J. Pediat.* 74: p. 132.
- NADLER, H.L., GERBIE, A.B. (1970): Role of amniocentesis in the intrauterine detection of genetic disorders. *New Engl.J.Med.* 282: p. 596.
- NIERMEIJER, M.F. (1975): Prenatal diagnosis of congenital diseases. Proefschrift, Drukkerij Pasmans, Den Haag.
- NIERMEIJER, M.F., FORTUIN, J.J.H., KOSTER, J.F., JAHODOVA, M., GALJAARD, H. (1974): Prenatal diagnosis of some lysosomal storage diseases. In: Enzym therapy in lysosomal storage disease. Editors: Tager, J.M., Hooghwinkel, G.J.M., Daems, W.Th. North Holland Publishing Company: p. 25.
- NIERMEIJER, M.F., HALLEY, D., SACHS, E.S., TICHELAR-KLEPPER, C., GARVER, K.L. (1973): Transport and storage of amniotic fluid samples for prenatal diagnosis of metabolic diseases. *Humangenetik*, 20: p. 175.
- NIERMEIJER, M.F., KOSTER, J.F., JAHODOVA, M., FERNANDES, J., HENKELS-DULLY, M.J., GALJAARD, H. (1975): Prenatal diagnosis of type II glycogenosis (Pompe's disease) using microchemical analyse. *Pediat.Res.* 9: p. 498.
- PARK, J.I., WENTZ, A.C., JONES, H.W. (1974): The viability of fetal skin of abortuses induced by saline or prostaglandin. *Amer. J.Obstet.Gynec.* 115: p. 274.
- PATHAK, U.N. (1968): Induction of labor by intra-amniotic injections of saline. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 101: p. 513.
- PENROSE, L.S. (1933): The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J.Genet.* 27: p. 219.
- PENROSE, L.S. (1954): Mongolian idiocy and maternal age. *Ann.N.Y. Acad.Sci.* 57: p. 494.
- PENROSE, L.S., SMITH, F.G. (1966): Down's anomaly. J. and A. Churchill Ltd. London.

- PFEIFFER, R.A., DHADIAL, R., MICHELIS, K. (1973): Das Wiederholungsrisiko in Familien mit einem mongoloidem Kind. *Mschr.Kinderheilk.* 121: p. 312.
- PHILLIPS, L.L., MOHAJER-SHOJAI, E., DILLON, T.F. (1974): Coagulation studies during second trimester abortion induced by PGF₂-alpha. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 119: p. 577.
- PLAYFAIR, P.F. (1941): Uroselectan B as a method of inducing labour. *J.Obstet.Gynaec.brit.Emp.* 48: p. 41.
- POLANI, P.E. (1971): Prenatal cytological recognition of sex-linked and chromosomal abnormalities. *J.Obstet.Gynaec.brit.Cwlth.* 78: p. 1024.
- POLANI, P.E. (1973): Persoonlijke mededeling.
- PORTER, I.H. (1968): Heredity and disease. p.45. McGraw-Hill, New York.
- PRESCOTT, G.H., PERNOLL, H.L., HECHT, F., NICHOLAS, A. (1973): A prenatal diagnosis clinic: an initial report. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 116: p. 942.
- QUEENAN, J.T. (1970): Intrauterine diagnosis of Down's syndrome. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 171: p. 617.
- QUEENAN, J.T., KUBARYCH, S.F., SHAH, S., HOLLAND, B. (1971): Role of induced abortion in Rh immunisation. *Lancet* I: p. 815.
- READ, M.D., BEDFORD, N.A., MARTIN, D.H. (1974): Induction of abortion in early second trimester pregnancy. *Lancet* I: p. 214.
- RHINE, S.A., CAIN, J.L., CLEARY, R.E., PALMER, C.G., THOMPSON, J.F. (1975): Prenatal sex detection with endocervical smears: succesful results utilizing Y-body fluorescence. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 122: p. 155.
- RHODES, P. (1966): The volume of liquor amnii in early pregnancy. *J.Obstet.Gynaec.brit.Cwlth.* 73: p. 23.
- RIIS, P., FUCHS, F. (1966): Sex chromatin and antenatal sex diagnosis. In: *The Sex Chromatin*. Editor: K.G. Moore. Uitg. W.B. Saunders Comp. Philadelphia.
- ROBINSON, A., BOWES, W., DROEGEMUELLER, W., PUCK, M., GOODMAN, S., SHIKES, R., GREENSHUR, A. (1973): Intrauterine diagnosis: potential complications. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 116: p. 937.
- SCHIFFER, M.A., PAKTER, J., CLAHR, J. (1973): Mortality associated with hypertonic saline abortion. *Obstet.Gynec.* 42: p.759.
- SCHWARTZ, R., GREYSON, W., KLEINER, G. (1972): Defibrination in saline abortion. *Obstet.Gynec.* 40: p. 728.
- SCRIMGEOUR, J.B. (1970): Persoonlijke mededeling.
- SCRIMGEOUR, J.B. (1974): Fetoscopy. In: *Birth Defects. Proceedings of the fourth International Conference, Vienna*. Editors: A.G. Motulsky, W. Lenz. Excerpta Medica, Amsterdam.
- SELLER, M.J., SINGER, J.D., COLTART, T.M., CAMPBELL, S. (1974): Maternal serum alpha fetoprotein levels and prenatal diagnosis of neural tube defects. *Lancet* I: p. 428.
- SEPPALA, M., KAJANOJA, P., WIDHOLM, O., VARA, P. (1972): Prostaglandin-oxytocin abortion. A clinical trial of intra-amniotic PGF₂-alpha in combination with intravenous oxytocin. *Prostaglandins*, 2: p.311.
- SEPPALA, M., RENKONEN, O., VARA, P. (1973): Extra-amniotic prostaglandin oxytocin abortion: Comparison with the intra-amniotic method. *Prostaglandins*, 3: p. 17.

- SEPPÄLÄ, M., RUOSLAHTI, E. (1972): Alpha-fetoprotein in amniotic fluid: an index of gestational age. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 114: p. 595.
- SEPPÄLÄ, M., RUOSLAHTI, E. (1973a): Alpha-fetoprotein in maternal serum: A new marker for detection of fetal distress and intra-uterine death. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 115: p. 48.
- SEPPÄLÄ, M., RUOSLAHTI, E. (1973b): Alpha-fetoprotein in antenatal diagnosis. *Lancet* I: p. 155.
- SHAPIRO, S., JONES, E.W., DENSEN, P.M. (1962): A life table of pregnancy terminations and correlations of fetal loss. *The Milbank Memorial Fund Quarterly* 40: p. 7.
- SHAW, S.T., BALLARD, C.A. (1974): Subclinical coagulopathy following amniocentesis with hypertonic saline. *Amer.J.Obstet.Gynaec.* 118: p.1081.
- SHORT, R.V., WAGNER, G., FUCHS, A.R., FUCHS, F. (1965): Progesterone concentrations in uterine venous blood after intra-amniotic injection of hypertonic saline in midpregnancy. *Amer.J.Obstet. Gynec.* 91: p. 132.
- SMITH, D.L. (1971): Amniotic fluid volume. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 110: p. 166.
- STEELE, M.W., BREG, W.R.Jr. (1966): Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. *Lancet* I: p. 383.
- STENE, J. (1970): Detection of higher recurrence risk for age-dependent chromosome abnormalities with an application to trisomy G₁ (Down's syndrome). *Human Heredity* 20: p.112.
- STENCHEVER, M.A., HEMPEL, J.M., MACINTYRE, M.N. (1967): Cytogenetics of Spontaneous Aborted Human Fetuses. *Obstet.Gynaec.* 30: p.683.
- STUMPF, D.A., AUSTIN, J.A., CROCKER, A.C., LAFRANCE, M. (1973): Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy Syndrome). F. Sulfatase B Deficiency In Tissues. *Amer.J.Dis.Child.* 126: p.747.
- SWAAK, A.J. (1967): Een onderzoek bij 125 kinderen met het syndroom van Langdon Down (mongoloidisme). *Ned.T.Geneesk.* 111: p. 65, p. 110.
- TAYLOR, A.I. (1968): Autosomal trisomy syndromes: A detailed study of 27 cases of Edward's syndrome and 27 cases of Patau's syndrome. *J.med.Genet.* 5: p.227.
- THERKELSEN, A.J. PETERSEN, G.B., STEENSTRUP, O.R., JONASSON, J., LINDSTEN, J., ZECH, L. (1972): Prenatal diagnosis of chromosome abnormalities. *Acta paediat.Scand.*, 61: p.397.
- THIEDE, H.A., CREASMAN, W.T., METCALFE, S. (1966): Antenatal analysis of the human chromosomes. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 94: p. 589.
- TOOP, J., EMERY, A.E.H. (1974): Muscle histology in fetuses at risk for Duchenne muscular dystrophy. *Clin.Genetics* 5: p. 230.
- TROOSTWIJK, A.I. (1972): Echoscopie in de jonge zwangerschap. Proefschrift. Drukkerij van Denderen, Groningen.

- VALENTI, C., SCHUTTA, E.J., KEHATY, T. (1969): Cytogenetic Diagnosis of Down's syndrome in utero. *J.Amer.med.Ass.* 207, 8: p.1513.
- WAGATSUMA, T. (1965): Intra-amniotic injection of saline for therapeutic abortion. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 93: p.743.
- WAGNER, G., FUCHS, F. (1962): The volume of amniotic fluid in the first half of human pregnancy. *J.Obstet.Gynec.* 69: p.131.
- WAHLSTRÖM, J., BARTSCH, F.K., LUNDBERG, Y. (1974): Prenatal chromosome determination. A study of 219 cases. *Clin. Genet.* 6: p.184.
- WALLENBURG, H.C.S., JAHODOVA, M., NIERMEIJER, M.F. (1975): Ervaringen met foetoscopie. *Ned.T.Geneesk.* 119: p. 1169.
- WARD, A.M., STEWART, C.R. (1974): False positive results in antenatal diagnosis of neural tube disorders. *Lancet* II: p. 345.
- WARKANY, J. (1971): Congenital Malformations. Yearbook Medical Publishers, p. 38. (hoofdstuk 1), p. 226 (hoofdstuk 3).
- WENTZ, A.C., CUSHNER, I.M., AUSTIN, K. et al. (1973): Intra-amniotic administration of prostaglandin F₂-alpha for abortion. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 113: p. 793.
- WHEELLESS jr., C.R. (1974): Use of the laparoamioscope for fetal observation and its effect on the human fetus. *Amer. J.Obstet.Gynec.* 119: p. 844.
- WLADIMIROFF, J.W. (1975): Persoonlijke mededeling:
- WLADIMIROFF, J.W., WALLENBURG, H.C.S., JAHODOVA, M. (1975): De betekenis van ultrageluidsonderzoek en foetoscopie voor de prenatale diagnostiek van embryonale differentiatie-stoornissen. *Ned.T.Geneesk.* in druk.
- YLÖSTALO, P., KAUPPILA, E., VAPAATALO, H. (1974): Complications following the intra-amniotic administration of prostaglandin F₂-alpha for therapeutic abortion. *Acta obstet.gynec.scand.* 53: p. 279.
- ZIPURSKY, A.J., POLLOCK, J., NEELANDS, J., CHOWN, B., ISRAELS, L.C. (1963): The transplacental passage of fetal red blood cells and the pathogenesis of rh.immunisation during pregnancy. *Lancet* II: p.489.

Curriculum vitae.

Schrijfster van dit proefschrift Milena Jahoda is geboren te Praag, vader rektor van gymnasium te Humpolec en later te Podebrady, moeder huisvrouw.

Lagere school werd bezocht te Humpolec. Gymnasium later te Podebrady, waar het slotexamen volgde.

De studie aan de Medische Faculteit van de Karel's Universiteit te Praag van 1951 - 1957, artsexamenuitslag 8 juli 1957.

Daarna volgde de opleiding tot vrouwenarts in het Staatsziekenhuis te Chomutov. In november 1960 werd deze afgesloten met het specialisatie-examen in het instituut voor post graduale medische nascholing.

Daarna werkte zij in het staatsziekenhuis te Roudnice n Lab. als vrouwenarts tot 31 december 1965.

Nadat het mogelijk was zonder toestemming van de overheid van ziekenhuis te wisselen, werkte zij verder in Praag als vrouwenarts in het Thomayer ziekenhuis. Na haar komst naar Holland, is zij sinds 21 oktober 1968 werkzaam als wetenschappelijk hoofdmedewerkster op de afdeling voor Verloskunde en Gynaecologie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt.

Erkenning van het artsdiploma en beëdiging als arts geschiedde op 4 juni 1970 op het Ministerie van Volksgezondheid te Leidschendam.

Op 1 december 1970 werd zij door de Specialisten Registratie Commissie ingeschreven in het specialisten register als vrouwenarts.

Na verkrijgen van het Nederlandse staatsburgerschap zal zij de familienaam Jahoda gebruiken.